

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

STUDIJNÍ PROGRAM: ZOOLOGIE



Kristina Daniszová

**Hladiny fyziologicky aktivních látek během vývoje sociální
hierarchie u dvou poddruhů myši domácí**

Levels of physiologically active substances during the ontogeny of
social hierarchy in two house mouse subspecies

Disertační práce

Školitel: **Doc. Pavel Stopka, Ph.D.**

Konzultant: **Prof. RNDr. Miloš Macholán, CSc.**

Praha 2015

Obsah

Seznam příloh	1
Myš domácí jako model pro behaviorální studie	2
Sociální interakce a fyziologicky aktivní látky	6
Hlavní močové proteiny	12
Endokrinní řízení sociálních interakcí pomocí steroidních hormonů	17
Cíle práce	22
Souhrn příspěvků	23
Podruhově specifická reakce na ACTH stimulační test u myši domácí (Příloha I)	23
Hmotnost, agresivita, steroidní hormony a sociální dominance (Příloha II)	23
Hlavní močové proteiny myši domácí a jejich role ve vytváření hierarchické struktury (Příloha III)	24
Močové lipokaliny u krysy malé (<i>Mastomys coucha</i>)	25
(Příloha IV)	25
Souhrn	26
Literatura	27

Seznam příloh

Příloha I: **Daniszová K.**, Mikula O., Macholán M., Pospíšilová I., Vošlajerová Bímová B., Hiadlovská Z.: Subspecies-specific response to ACTH challenge test in the house mouse (*Mus musculus*). SUBMITTED TO Physiological and Biochemical Zoology.

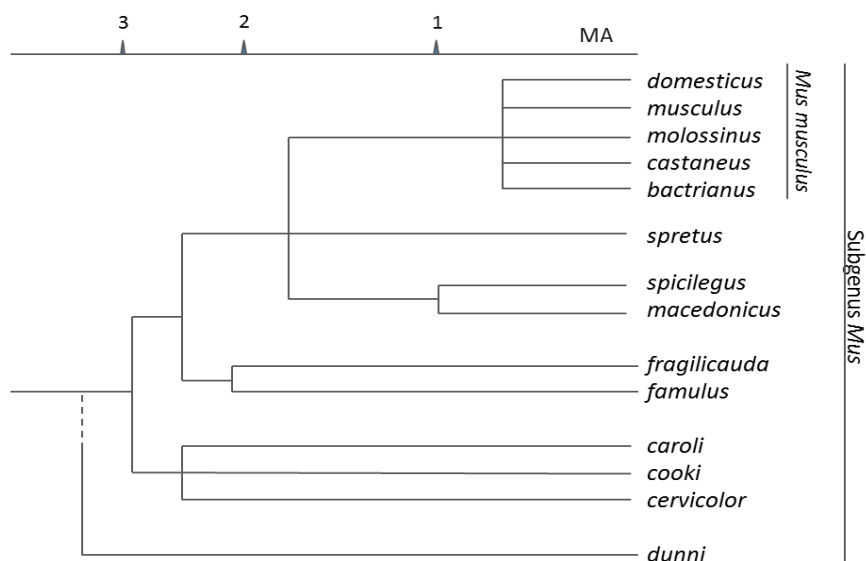
Příloha II: Hiadlovská Z., Mikula O., Macholán M., Hamplová P., Vošlajerová Bímová B., **Daniszová K.**: Shaking the myth: body mass, aggression, steroid hormones, and social dominance in wild house mouse. SUBMITTED TO: General and Comparative Endocrinology.

Příloha III: **Daniszová K.**, Hiadlovská Z., Macholán M., Mikula O., Hamplová P., Vošlajerová Bímová B., Kašný M., Janotová K.: The major urinary proteins of house mouse: are they directly related to dominance? SUBMITTED TO: Journal of Chemical Ecology.

Příloha IV: **Daniszová K.**, Janotová K., Jedelský P.L., Stopka P. (2009). Urinary lipocalins in *Mastomys coucha*. Folia Zoologica, 58: 56.

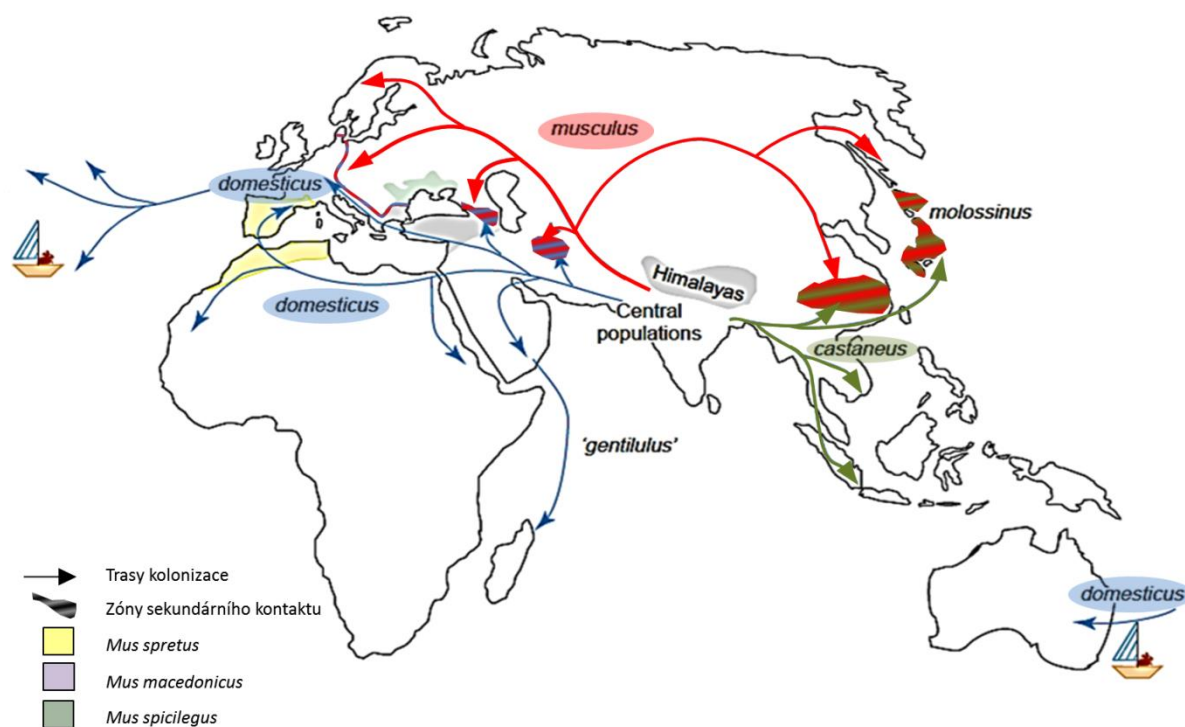
Myš domácí jako model pro behaviorální studie

Myš domácí (*Mus musculus* L.) je po člověku pravděpodobně nejrozšířenějším savčím druhem. S výjimkou Antarktidy se vyskytuje na všech kontinentech, kde obývá nejrůznější typy stanovišť, z nichž nejdůležitější je synantropní (komezálční) nika. Tento druh vznikl pravděpodobně v oblasti dnešního severního Pákistánu a Indie, odkud se zhruba před 500 tisíci let začal šířit do všech světových stran (Boursot et al. 1993, 1996; Din et al. 1996). Během těchto migrací pak diverzifikoval do několika poddruhů (Guénet and Bonhomme 2003; Geraldles et al. 2008; Macholán et al. 2012) (**Obr. 1**). Ty bývají někdy považovány za samostatné druhy (např. Sage et al. 1993), v dalším textu se však přidržím rozšířenější poddruhové klasifikace. Přes řadu rozdílů mezi nimi, z nichž některé budou dále zmíněny podrobněji, tyto poddruhy nejsou reprodukčně zcela izolovány a v oblastech dotyku či překryvu jejich areálů vznikly sekundární hybridní zóny. Nejlépe prostudovanou je hybridní zóna v Evropě, kde se setkává myš východoevropská (*M. m. musculus*) a západoevropská (*M. m. domesticus*). Tato zóna probíhá napříč Jutským poloostrovem a od pobřeží Baltského moře nedaleko Kielu se táhne napříč střední Evropou přes Balkán k pobřeží moře Černého (Sage 1981; Auffray et al. 1990; Auffray 1993; Boursot et al. 1993; Macholán et al. 2003) (**Obr. 2**). Její stáří není přesně známo, nicméně ke kontaktu s největší pravděpodobností došlo nejprve na Balkáně přibližně před 6000 lety (Auffray et al. 1990) a teprve mnohem později v severní Evropě (souhrn viz Baird and Macholán 2012). Dynamika myší hybridní zóny je dána rovnováhou mezi disperzí a selekcí proti hybridům (Payseur et al. 2004; Raufaste et al. 2005; Macholán et al. 2007; Baird and Macholán 2012).



Obrázek 1 Evoluční strom podrodu *Mus* (Guénet a Bonhomme 2003)

Zdá se, že populace domácích myší mohou mít, v závislosti na míře synantropie i aktuálních podmínkách prostředí (klimatu, populační hustotě apod.), rozmanitou strukturu, ovšem zdá se, že nejčastěji bývají strukturovány do malých lokálních jednotek, tzv. démů, sestávajících obvykle z 1–3 dospělých samců a 1–5 dospělých samic s mláďaty (Reimer and Petras 1967; Berry and Jacobson 1974; Singleton 1983). Předpokládaná hierarchická struktura dému představuje jednoho dominantního dospělého samce a jemu podřízené jedince, jejichž sociální status může být dále rozlišován na submisivní a subdominantní (Crowcroft 1955; Singleton and Hay 1983). Také mezi samicemi jsou udržovány hierarchické vztahy, i když méně silné než je tomu u samců (Singleton and Hay 1983; Hurst 1987, 1990). Je však třeba mít na zřeteli, že drtivá většina současných poznatků o ekologii a sociální struktuře volně žijících populací domácích myší byla získána na základě studia *M. m. domesticus*, kdežto ostatní subspecie byly v této souvislosti studovány v mnohem menší míře. Obecně se například předpokládá, že synantropní vazba i démová struktura jsou u tohoto poddruhu silnější než u *M. m. musculus*, konkrétní data jsou však víceméně kusá a málo přesvědčivá (Ganem 2012; M. Macholán, osobní sdělení).



Obrázek 2 Geografické rozšíření poddruhů myši domácí. Šipkami zvýrazněny trasy kolonizace (upraveno podle Guénet a Bonhomme 2003).

Vzhledem k tomu, že dominantní postavení samců je předpokladem jejich reprodukčního úspěchu v rámci dému (DeFries and McClearn 1972; Singleton and Hay 1983) a hierarchie je utvářena na základě agonistických interakcí, je jedním z ukazatelů kvality samců agresivita (Brown 1953; Bronson 1979; Mossman and Drickamer 1996; Gosling et al. 2000; Roberts and Gosling 2003). Juvenilní jedinci jsou tolerováni a chráněni před útoky prostřednictvím chemických signálů (Dixon a Mackintosh 1976). Kritickým obdobím pro mladé myši samce je pak věk mezi 30. a 60. dnem, kdy pohlavně dospívají a stávají se tak potenciálním cílem agresivity dominantního samce (Brown 1953; Rusu and Krakow 2005). Předpokladem budoucího úspěchu mladého samce je jeho příbuznost se samcem dominantním (Berry and Bronson 1992) a to i za předpokladu, že sociální struktura je ustavována mezi jedinci, kteří byli po odstavu drženi jednotlivě a přišli do kontaktu teprve v období plné dospělosti (Nelson et al. 2013). To vede ke genetické podobnosti v rámci dému (Selander 1970) a zároveň poukazuje na to, že kvality jednotlivých samců jsou geneticky podmíněny.

Protože míra agresivity je jedním ze stěžejních předpokladů pro získání dominantního sociálního postavení, je pochopitelné, že její studium stojí dlouho v popředí zájmu biologů i

psychologů. Neméně důležité je také pochopení jednotlivých mechanismů a faktorů, které agresivitu i sociální postavení ovlivňují a určují. Na těchto výzkumech se velkou měrou podílely především inbrední kmeny laboratorních myší.

Myš provází lidstvo téměř od nepaměti a stejně tak dlouho zaujímá v životě člověka významné místo. Její typická r-selekční životní strategie a vysoká ekologická plasticita působily člověku po tisíce let značné potíže, nicméně význam tohoto hlodavce pro lidskou společnost se v posledním století dramaticky změnil. Z neodbytného škůdce se myš stala modelovým druhem pro výzkum v různých vědních disciplínách a pomohla tak odhalit mnohé aspekty fyziologie, imunologie či genetiky vyšších organismů (Sage 1981; Boursot et al. 1993; Fox et al. 2006). Přestože byla myš v zajetí chována už ve starověku, její historie jakožto modelového organismu se začala psát až na počátku 20. století, kdy byl vyšlechtěn první inbrední kmen laboratorních myší. Zejména od té doby myši podléhají člověkem řízené umělé selekci, která dala vzniknout značnému počtu inbredních kmenů (www.jax.org). Jednou z předností oproti divokým jedincům je možnost výběru kmene se specifickými vlastnostmi vhodnými pro konkrétní záměry studie. Navíc totožné genetické pozadí jedinců daného kmene bezesporu přináší výhodu reprodukovatelnosti získaných výsledků.

Je však třeba mít na paměti, že původ tzv. „klasických“ laboratorních kmenů (tj. inbredních linií vyšlechtěných do 30. let 20. století) je poměrně komplikovaný (Silver 1995; Wade et al. 2002). Jejich genom je z 94,3 % odvozen od *M. m. domesticus*, nicméně na jejich vzniku se menší měrou podílely také poddruhy *musculus* (5,4 %) a *castaneus* (0,3 %) (Yang et al. 2011). Navíc v důsledku cílené inbredizace představuje genom těchto kmenů jen malý podíl přirozené genetické variability přítomné ve volně žijících populacích (Salcedo et al. 2007), což přináší problém při zobecňování výsledků na přirozené podmínky. Proto se v současné době stále více do popředí zájmu dostávají inbrední kmeny odvozené z volně žijících, geneticky čistých populací (tzv. *wild derived strains*, WDS). Nicméně i u těchto kmenů v průběhu šlechtění podléhali laboratorní jedinci člověkem kontrolované umělé selekci, během které bylo jejich původně přirozené chování do značné míry eliminováno (Blanchard et al. 1998; Beck et al. 2000; Koide et al. 2000; Miller et al. 2000; Austad 2002; Fonio et al. 2006). A naopak, proces cíleného inbreedingu mohl být příčinou fixace některých extrémních prvků chování (Festing and Lovell 1981; Hendrie et al. 2001; Austad 2002). Přestože tedy inbrední laboratorní kmeny měly a stále mají ve vědeckém výzkumu nesporně obrovský význam,

nemohou zcela nahradit výzkum „divokých“ myší (tj. myší buď přímo odchycených z volně žijících populací, nebo jejich přímých potomků).

Blízce příbuzné, a morfologicky velmi podobné poddruhy domácích myší se ovšem výrazně liší v mnoha aspektech týkajících se mimo jiné i chování a fyziologie. Západní poddruh je například obecně považován za agresivnější (Hunt and Selander 1973; Thuesen 1977; Munclinger a Frynta 2000; Frynta et al. 2005; Piálek et al. 2008; Ďureje et al. 2011) a zastává aktivnější explorační strategii (Hiadlovská et al. 2013). Na druhou stranu *M. m. musculus* projevuje větší behaviorální flexibilitu ve stresových podmínkách (Hiadlovská et al. 2014). Testy na preference při výběru sexuálního partnera konzistentně ukazují, že samice i samci *M. m. musculus* preferují partnery stejného poddruhu, zatímco u *M. m. domesticus* nebyla žádná preference prokázána (Christophe and Baudoin 1998; Smadja and Ganem 2002, 2005; Smadja et al. 2004; Bímová et al. 2005, 2009; Vošlajerová Bímová et al. 2011). Kromě odlišných behaviorálních strategií, které mohou mít vliv na dynamiku zóny sekundárního kontaktu daných taxonů (souhrn viz Hiadlovská 2014), byly (především v souvislosti se sociální komunikací) zjištěny také rozdíly ve fyziologii obou poddruhů (Fox et al. 2006b; Stopkova et al. 2007; Mucignat-Caretta et al. 2010; příloha I – Daniszová et al.; příloha II – Hiadlovská et al.; příloha III – Daniszová et al.). Tento aspekt bude detailněji probrán v následujících kapitolách, nicméně je zcela patrné, že poddruhy *musculus* a *domesticus* představují jedinečné systémy, což otevírá široké pole pro různé komparativní studie. Získané informace totiž mohou poodhalit obecnější principy a mechanismy, které by při použití jen jednoho z poddruhů (případně inbredního kmene) mohly zůstat skryty.

Sociální interakce a fyziologicky aktivní látky

Jedním z předpokladů úspěchu vědeckého výzkumu je pokud možno co nejkomplexnější přístup a stejně tak tomu je v případě výzkumu chování a jeho fyziologie. Na jakýkoliv systém, je nutno nahlížet jako na celek, jehož jednotlivé části jsou propojeny obvykle velmi složitými vazbami. Je ovšem prakticky nemožné zaměřit se při studiu určitého biologického jevu na veškeré jeho příčiny a vazby. Vždy jsme nuceni se omezit na určité metodické postupy a v rámci možností optimalizovat jejich kombinaci. Nejinak tomu je v případě zkoumání sociálních interakcí a mechanismu vzniku sociální hierarchie. Zde se pak na

interdisciplinárním pomezí setkávají především genetické, fyziologické a behaviorální přístupy.

Sociální způsob života předpokládá ustanovení různých sociálních vazeb, které vedou k udržování více nebo méně složitého hierarchického systému. Reprodukční zdatnost (fitness) jednotlivce je do značné míry dána jeho úspěchem v rozmnožování. Příležitost k páření pak závisí, mimo jiné, na sociálním postavení daného jedince (Wilson 1980; Dewsbury 1982; Ellis 1995). Předpokladem pro získání a udržení vyššího sociálního postavení, kterého bývá obvykle dosaženo agonistickými interakcemi (Drews 1993; Clutton-Brock and Parker 1995), je agresivita a fyzická schopnost obstát v konfrontaci. V souvislosti s agresivním chováním a sociální hierarchií byla pozornost věnována různým charakteristickým znakům, jako jsou zbraně v podobě paroží apod. (např. Lincoln 1972; Barrette and Vandal 1986; Bowyer 1986; Bartoš and Bubenik 2011), tělesná hmotnost (VanderWerf 2008; Chelliah and Sukumar 2013; Lardy et al. 2013) a hladiny steroidních hormonů (Lincoln, 1998; Kraus et al. 1999; Schoof and Jack 2013; Borowski et al. 2014). Nemenší zájem byl soustředěn na pachové značky a jejich složení (Desjardins et al. 1973; Harvey et al. 1989; Hurst 1990; Hurst, 1993a; Herrera and MacDonald, 1994; Humphries et al. 1999; Rich a Hurst 1999; Meng et al., 2011), neboť chemická (pachová) komunikace pomáhá vzniku a trvání sociálního uspořádání u naprosté většiny sociálních savců (Wyatt 2003; Johnston and del Barco-Trillo 2009). Snaha najít souvztažnost mezi zmíněnými znaky a sociálním postavením ve skupině ovšem nevedla doposud k výsledkům, které by umožnily jakékoliv zobecnění.

Schopnost komunikovat s jedinci téhož druhu hraje ústřední roli v životě jak solitérních, tak především sociálních živočichů. U solitérních druhů je intraspecifická komunikace stěžejní především pro správné načasování setkání příslušníků opačného pohlaví za účelem rozmnožování nebo naopak pro možnost vyhnout se nežádoucímu kontaktu jedinců pohlaví stejného. Komunikace sociálně žijících živočichů se zdá být spleťtější a odráží více či méně složitou organizovanost daných societ. Každé společenství je charakterizováno specifickou sociální strukturou a každý její člen disponuje souborem individuálních vlastností a schopností (Landau 1951). Hierarchické vztahy v rámci takové society jsou pak dány vlastnostmi jejích členů, jako jsou věk, pohlaví, agresivita, příbuznost, zdraví, sociální dovednosti (Collias 1944; Thompson 1960; Brown 1963; Bernstein 1976; Hall 1983; Holekamp a Smale 1993; Engh et al. 2000; Veiberg et al. 2004) a jejich schopností je

projevovat mimo jiné pomocí různých signálů. Vnitrodruhová komunikace tedy silně ovlivňuje utváření a udržování sociální hierarchie i stabilitu populace.

Chemická či pachová komunikace je bezesporu přitažlivým objektem odborného zájmu a to hned ze dvou důvodů. Především u mnoha živočichů včetně většiny savců, kteří jsou z živočišné říše člověku nejbližší, zaujímá mezi komunikačními prostředky jedinečné postavení. Pro člověka jakožto tvora mikrosmatického pak představuje fascinující téma. Zmíněná výsadní role chemické komunikace je dána výhodami, které oproti ostatním (vizuálním, taktilním, sluchovým) komunikačním kanálům představuje. Důležitou předností chemické komunikace je skutečnost, že působení nevyžaduje aktuální přítomnost signalizujícího jedince a především pak pro noční živočichy je výhodné, že není ovlivňována světelnými podmínkami. Umožňuje také vhodně využít fyzikální podmínky prostředí, v kterém je chemický signál deponován (Muller-Schwarze 2006). Vnitrodruhové chemické signály představují bohatou plejádu fyziologicky aktivních látek, jejichž kombinací a intenzitou signalizující jedinec vyvolává u příjemce specifickou odpověď v podobě změny chování či příslušného fyziologického procesu. V souvislosti s chemickou komunikací je často zmiňován pojem feromon, který dle nejčastěji akceptované definice představuje chemickou látku vylučovanou jedním jedincem a přijímanou jiným stejného druhu, přičemž tato substance vyvolává u příjemce určitou odpověď (Karlson and Lüscher 1959). Právě předpoklad vyvolání vrozené a jednoznačné odpovědi je však v kontextu komunikace savců do značné míry problematický. Ne vždy je totiž tato podmínka splněna a řada odpovědí na signál je ovlivněna zkušeností a učením. Taktéž dělení vnitrodruhových signálů na spouštěče (*releasers*) a působky (*primers*) (Wilson and Bossert 1963) není zcela šťastné, neboť první předpokládá vyvolání behaviorální odpovědi a druhý změnu endokrinního stavu příjemce. Z praktických důvodů se od tohoto dělení upouští, protože je zcela zřejmé, že chemické signály obvykle splňují oba předpoklady (Johnston 2003; Novotny 2003).

Jak již bylo zmíněno, pod pojmem chemický signál se skrývá celá řada různých fyziologicky aktivních látek a vzhledem k tomu, že tyto látky často účinkují společně jako celek, je vymezení jednotlivých složek signálu v rámci sociální komunikace poněkud komplikované. Chemické signály často nebývají uvolňovány samostatně, ale jsou součástí sekretů či výměšků (slin, slz, trusu, moči), jejichž prvotní role není spjata s komunikací (Johnston 2003; Müller-Schwarze 2006). Účinek chemického signálu tak není ovlivňován pouze komponenty

samotného signálu a vlastnostmi prostředí, do kterého je uvolňován, ale také složením daného „média“.

Chemické signály zprostředkovávají o signalizujícím jedinci různé informace, které umožňují příjemci vhodně reagovat. Tzv. chemický (pachový) podpis jedince sděluje jeho druhovou příslušnost, identitu, míru příbuznosti k příjemci signálu (Wyatt 2005). Hraje důležitou roli při výběru sexuálních partnerů, tvorbě příbuzenských vazeb či rozpoznávání známých a příbuzných jedinců (Bowers 1967; Beauchamp et al. 1976; Doty 1986; Barnard and Fitzsimons 1988; Yamazaki et al. 2000). Vzhledem k tomu, že pachový podpis funguje jako celek, výsledky snahy o jeho rozluštění a přisouzení konkrétním látkám jsou stále poněkud rozporuplné (Eggert et al. 1996; Heth et al. 2001; Thom and Hurst 2004; Hurst et al. 2005; Johnston 2005).

Vzhledem k významu myši domácí jakožto výzkumného modelu nepřekvapí, že jí byla při studiu chemické komunikace savců věnována největší pozornost. Byla popsána celá řada chemických látek souvisejících s pachovou komunikací a jejich účinky (**Tab. 1**). Primárním zdrojem chemických signálů jsou u myši pachové značky vylučované močí. Značkování močí nejen u myši ale u savců obecně je spojováno především s vymezováním teritoria, nicméně pachové značky mají mnohem širší využití. U sociálních druhů je přítomnost pachu jednotlivých členů dané sociální jednotky v domovském okrsku nutným předpokladem pro to, aby byli ostatními přijímáni, a hraje tak důležitou roli v udržování sociální tolerance a stability (Hurst et al. 1993b, 1994). Způsob značkování mezi podřízenými a dominantními jedinci se však značně liší a to jak v množství moči deponované v rámci jedné značky, tak ve využití prostoru. Dominantní samci mají tendenci rozptylovat moč v menších dávkách po celém teritoriu, kdežto submisivní samci umísťují větší množství na jedno místo (Desjardins et al. 1973; Hurst 1990). Značkování tedy není důležité pouze pro obhajování teritoria, ale také značí kompetiční schopnosti daného samce (Rich and Hurst 1999). O tom, že pachové značky hrají významnou roli v inzerování sociálního postavení, nesvědčí pouze rozdílný způsob značkování, ale také odlišná míra produkce různých chemických signálů vylučovaných močí (Harvey et al. 1989). Bylo prokázáno, že tyto látky různého chemického původu se nacházejí ve vyšších koncentracích v moči dominantních samců a některé mají schopnost zesilovat agresivní chování (Harvey et al. 1989; Novotny et al. 1990). Zajímavé je, že stejná složka pachového signálu může poskytovat odlišné sdělení a vyvolávat tak různé behaviorální

a endokrinologické odpovědi v závislosti na pohlaví příjemce a konkrétní situaci. Například výše zmíněné signály odrážející sociální hierarchii samců působí na samice jakožto atraktanty či dokonce vyvolávají na kontextu závislé specifické reprodukčně fyziologické odpovědi (Novotny 2003). Tato sociální modulace fyziologie se v důsledku může významnou měrou podílet na struktuře a dynamice sociální jednotky.

NÁZEV	VAZBA K MUP	DETEKCE MOE/VNO	POHLAVÍ	VÝSKYT	PŮSOBNÍ
2,5-dimethylpyrazin	ano	VNO	♀	moč	Zpoždění nástupu puberty
2-sec-butyl-4,5-dihydrothiazol	ano	VNO	♂	moč	Urychlení nástupu puberty, synchronizace estru, agresivita, atraktant pro samice
2,3-dehydro-exo-brevicomín	ano	VNO	♂	moč	Urychlení nástupu puberty, synchronizace estru, agresivita, atraktant pro samice
E- α -farnesen, E- β -farnesen	ano	VNO	♂	moč (produkty předkožkové žlázy)	Urychlení nástupu puberty, agresivita
2-heptanon	ano	VNO	♀, ♂	moč	Prodoužení estru, zpoždění nástupu puberty
6-hydroxy-6-methyl-3-heptanon	ano	VNO	♂	moč	Urychlení nástupu puberty
methylthiomethanethiol	Ne	MOE	♂	moč	Atraktant pro samice
MUP	ne	VNO	♀, ♂	moč, sliny a jiné sekrety	Vliv na fyziologii reprodukce, pachový podpis
MHC peptidy	ne	MOE/VNO	♀, ♂	moč	pachový podpis

Tabulka 1 Feromony a chemické signály myši domácí (Beynon a Hurst 2003; Novotný 2003; Lin et al. 2004; Kimoto et al. 2005; Spehr et al. 2006)

Hlavní močové proteiny

Na formování samotného sdělení, které chemická komunikace příjemci přináší, se kromě jeho obsahu podílí zásadní měrou také efektivita přenosu informací. Efektivita signálu je dána jeho intenzitou, rychlostí jakou se šíří a mírou náročnosti jeho lokalizace příjemcem (Endler 1992). Důležitým faktorem je však také jeho trvanlivost. Jak bylo zmíněno, výhodou chemické komunikace je, že působí i v nepřítomnosti signalizujícího jedince. Aby tato výhoda byla naplněna, je nezbytné prodloužit působení značky v čase. Vzhledem k tomu, že látky tvořící chemický signál jsou zpravidla vysoce těkavé, optimalizace mezi intenzitou a schopností se šířit a životností bývá dosaženo podpůrnými složkami signálu. Tyto netěkavé látky pak signál chrání a zpomalují jeho uvolňování do prostředí, čímž prodlužují jeho životnost a zároveň zachovávají dostatečnou intenzitu (Regnier and Goodwin 1977). Z chemického hlediska jde o látky lipidické (Grønneberg and Lee 1984; Asa 1993; Poddar-Sarkar 1996; Müller-Schwarze 2006) či proteinové podstaty (Rümke and Thung 1964; Finlayson et al. 1965; Roy and Neuhaus 1966; Marchese et al. 1998; Briand et al. 2000; Lazar et al. 2004).

Značná pozornost je již po několik desetiletí věnována proteinovým přenašečům z rodiny lipokalinů (**Tab. 2**), které byly objeveny také u některých druhů hlodavců a ve značných koncentracích jsou přítomny především v moči (Rümke and Thung 1964; Finlayson et al. 1965; Roy and Neuhaus 1966; Briand et al. 2000; Lazar et al. 2004). Bylo zjištěno, že v komunikaci myši domácí tyto tzv. hlavní močové proteiny (*major urinary proteins*, MUP) nepůsobí pouze jako podpůrné složky signálu, nýbrž se na obsahu informace samy aktivně podílejí (Morè 2006, Chamero a kol. 2007).

DRUH	POČET GENŮ/PSEUDOGENŮ	VÝSKYT
Myš domácí (<i>Mus musculus</i>)	21/21	Moč, sliny, slzy
Myš makedonská (<i>Mus macedonicus</i>)		Moč
Myš středozevní (<i>Mus spretus</i>)		Moč
Krysa malá (<i>Mastomys coucha</i>)		moč
Potkan (<i>Rattus norvegicus</i>)	9/13	Moč, sliny, slzy
Krysa obecná (<i>Rattus rattus</i>)		Moč
Křečík Roborovského (<i>Phodopus roborovskii</i>)		Moč
Norník rudý (<i>Myodes glareolus</i>)		Moč
Kočka domácí (<i>Felis catus</i>)	1/- (konečný počet není znám)	sliny
Prase divoké (<i>Sus scrofa</i>)	1/0	sliny

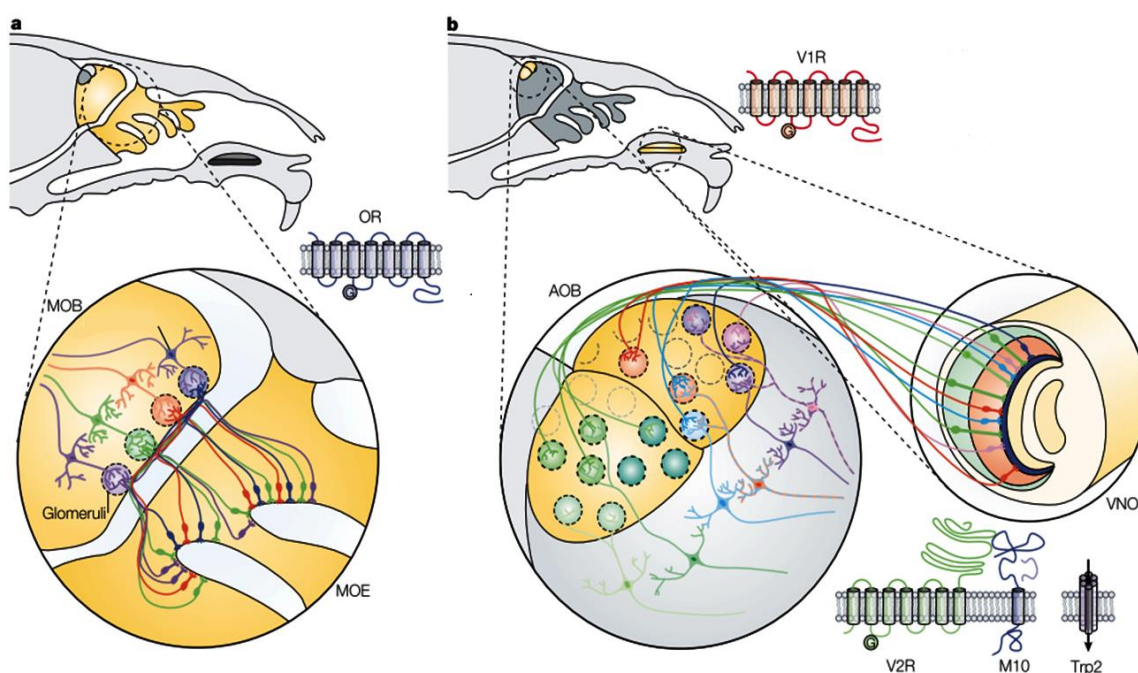
Tabulka 2 Druhy u nichž byl prokázán výskyt MUP na úrovni proteinu . (MacInnes et al. 1986, Marchese et al. 1998, Beynon et al. 2008, Logan et al. 2008, Daniszova et al. 2009; Rajkumar et al. 2009; Papes et al. 2010)

Hlavním místem exprese MUP u myši jsou játra, proteiny jsou dále filtrovány ledvinami a uvolňovány s močí (Finlayson et al. 1965). Terciární struktura MUP se podobá barelu s vazebnou dutinou, která umožňuje vázat většinu známých myších feromonů (Flower 1996; Robertson et al. 1998; Novotny et al. 1999a; Marie et al. 2001). Studium vazebné kinetiky ukázalo, že jsou-li feromony ve vazbě s proteinem, životnost signálu je prodloužena z několika minut na hodiny (Hurst et al. 1998). Zjištění, že zamezení přímého kontaktu příjemce s pachovou značkou vyvolává odlišnou odpověď v porovnání se situací, kdy je zvířeti kontakt umožněn (Nevison et al. 2003; Roberts et al. 2010), vedlo k závěru, že MUP nejsou pouhými přenašeči chemických signálů. Krom toho, že samy o sobě MUP představují signál nebo jeho součást, mohou spolu se svými ligandy (na základě poměru MUP-ligand) umožňovat příjemci odhad stáří značky (Cavaggioni et al. 2006, 2008).

Funkce MUP patrně původně nesouvisela s komunikací, nýbrž s metabolismem glukózy (Hui et al. 2009; Zhou et al. 2009) či s odstraňováním odpadních látek z organismu (Petrák et al. 2007; Stopková et al. 2009; Tobe et al. 2009). Rozšíření funkce MUP do oblasti chemické komunikace bývá spojováno s expanzí rodiny genů kódující MUP (Conant a Wolfe 2008;

McLennan 2008), která se nachází na chromozomu 4 (Bishop et al. 1982). Tato genová rodina je tvořena 21 geny a stejným počtem pseudogenů (Logan et al. 2008; Stopková et al. 2009), což vede k produkci různých izoform MUP.

Pro vznik a upevnění signalizační funkce MUP je zásadní schopnost vomeronasálního orgánu detekovat nejen těkavé látky, ale prostřednictvím V2R receptorů detekovat také látky o větší molekulové hmotnosti včetně hlavních močových proteinů (Endler and Basolo 1998; Leinders-Zufall et al. 2004; Kimoto et al. 2005; Chamero et al. 2007; Papes et al. 2010). Principy chemorecepce volatilních (těkavých) chemosignálů a MUP pomohly objasnit významné objevy receptorů hlavního (*major olfactory epithelium*, MOE) a přídatného čichového epitelu (*accessory olfactory epithelium*, AOE) vomeronasálního orgánu (Buck and Axel 1991; Dulac and Axel 1995). Funkce obou čichových orgánů se navzájem doplňují a oba systémy jsou pro chemickou komunikaci nezbytné (**Obr. 3**) (Shepherd 2006; Spehr et al. 2006).



Obrázek 3 Dráhy hlavního (A) a vedlejšího (B) olfaktorického systému. OR – olfaktorické receptory, MOB – hlavní čichový lalok, MOE – hlavní čichový epitel, VNO – vomeronasální orgán, AOB – přídatný čichový lalok, V1R – třída receptorů pro feromony, V2R – receptory VNO, M10 – 1b molekula hlavního histokompatibilního komplexu, Trp2 – iontový kanál. (Dulac a Torello 2003).

Díky značné variabilitě a dědičnosti jsou MUP na rozdíl od svých ligandů vhodnými kandidáty pro přenos geneticky podmíněných vlastností (Hurst et al. 2001; Beynon and Hurst 2004; Janotová and Stopka 2009). Produkce konkrétních izoform MUP vytváří specifický kód (MUP profil) jedince, který může informovat o příslušnosti k druhu či populaci a ovlivňuje výběr sexuálního partnera (Sherborne et al. 2007; Thom et al. 2008). V moči samců se nacházejí MUP ve výrazně vyšších koncentracích i počtu exprimovaných izoform, což vedlo k domněnce, že tyto kvalitativní a kvantitativní rozdíly informují o pohlaví jedince (Finlayson et al. 1963). Poměrně nedávný objev pohlavně specifické izoformy, darcinu, u poddruhu *domesticus*, která je přítomna pouze u samců a zvyšuje atraktivitu pachové značky pro samice (Armstrong et al. 2005; Roberts et al. 2010), ukazuje, že informace o pohlaví poskytují spíše pohlavně specifické kvalitativní rozdíly exprese MUP. Někteří autoři (Hurst et al. 2001; Cheetham et al. 2007) naznačují, že charakteristický profil izoform MUP tvoří základ pro individuální rozpoznávání. Zajímavé je, že profil těchto proteinů se ale může měnit s věkem (Rusu et al. 2008). Zda a do jaké míry tato změna komplikuje individuální rozpoznávání, však není zatím jasné.

Jedním z často diskutovaných témat je potenciál MUP přenášet informaci o kompetičních schopnostech jedince a s ním související roli MUP v ustavování a inzerci sociální hierarchie myších společenských jednotek. Důvodem proč jsou MUP považovány za vhodného kandidáta pro tuto úlohu je několik faktů. Samčí pachové značky vyvolávají u ostatních samců adekvátní odpověď, kterou je přeznačkování pachem cizího samce (Hurst 1993a). Tuto odpověď však vyvolávají signifikantně více, pokud značka obsahuje frakci těkavých chemosenzoricky aktivních látek (převážně ligandů MUP) i MUP, oproti značkám tvořeným jen samotnými těkavými látkami. Výsledky studie, kterou provedl Humphries a kolegové (1999) tak naznačují, že bez MUP složky není pachová značka tak silným kompetičním signálem. Na kompetiční potenciál MUP poukázali i Chamero a kolegové (2007), kteří prokázali, že MUP zbavené svých ligandů jsou schopny vyvolat prostřednictvím aktivace specifických receptorů VNO agresivní chování mezi samci. Jedna z izoform, která by mohla být za tento jev zodpovědná, byla identifikována v roce 2010 a pojmenována darcin. Darcin zvyšuje atraktivitu pachových značek samců pro samice a slouží také jako prediktor budoucího dominantního postavení samce (Roberts a kol. 2010, Nelson a kol. 2015). Poslední prací, kterou je třeba v tomto kontextu zmínit je práce Rusu a kolegů (2008), která

poukázala na souvislost komplexity MUP profilu u juvenilních jedinců a mírou jejich agresivity v dospělosti.

Pro užití MUP jako kompetičního signálu svědčí také nákladnost jejich produkce. Přestože přesné metabolické výdaje nebyly stanoveny, je zřejmé, že množství proteinu vyloučené v každé pachové značce je vzhledem k velikosti myšího organismu obrovské (příloha III – Daniszová et al.). Na základě toho lze předpokládat, že využití MUP v souvislosti s prezentací sociálního postavení myši je v souladu s hypotézou hendikepu (Zahavi 1975, 1977; Zahavi and Zahavi 1997). Tato hypotéza předpokládá, že signál produkovaný jedincem je kompromisem mezi výhodami, které signalizujícímu jedinci jeho produkce přináší, a náklady spojenými s jeho produkcí (Johnstone 1997, 1998). Díky mechanismu cena vs. užitek je pak udržována „upřímnost“ signálu (Zahavi 1975, 1977; Zahavi and Zahavi 1997). Jinými slovy, dle této teorie nemohou méně kvalitní jedinci produkovat signál o stejné intenzitě jako ti kvalitní (konkrétně v případě sociální hierarchie vysoce postavení) jedinci.

Uvedené poznatky ovšem nepřinášejí konzistentní odpověď na otázku, zda vyšší produkce MUP a tedy vyšší intenzita signálu opravdu inzeruje výbornou genetickou konstituci (tzv. „dobré geny“) signalizujícího jedince a slouží proto jako „upřímný“ signál (*honest signal*). Přestože Nelson a kolegové (2015) prokázali přímou souvislost mezi hladinou produkce MUP a dominancí když zjistili, že produkce MUP je vyšší u dominantních samců vystavených kompetičnímu tlaku a že darcin slouží jakožto prediktor dominantního postavení (viz výše), další studie jejich nález nepotvrzují (Hurst et al. 2001; Rusu et al. 2008; příloha III - Daniszová et al.). Nejednoznačné výsledky mohou mít příčinu v odlišném designu zmíněných experimentů (Nelson et al. 2015; příloha III - Daniszová et al.), což by naznačovalo, že role MUP v ustavování a inzerci sociálního postavení samců se liší v závislosti na věku a (nebo) sociálním prostředí.

Endokrinní řízení sociálních interakcí pomocí steroidních hormonů

Poznatky o spletnosti řízení a koordinace projevů chování živočichů patří mezi fascinující témata biologického bádání. Konkrétní chování zvířat je spouštěno, modulováno či naopak tlumeno látkami, jejichž označení nejlépe odpovídá termín bioregulátory (Norris 2007). Pro pochopení mechanismů a systémů bioregulace, které se u živočichů vyvinuly, a jejich fungování jsou zásadní znalosti endokrinního systému. Endokrinní látková regulace obratlovců zprostředkovaná hormony totiž ovlivňuje významné funkce organismu, jako jsou metabolismus, tělesná teplota, růst, zrání, rozmnožování, krevní oběh, hospodaření s vodou, pH a reakce organismu na podněty vnějšího prostředí (Hill et al. 2004; Squires 2003). Environmentální endokrinologie, se pak zabývá spojitostí regulace fyziologických projevů/procesů a chování s širokou škálou vnějších faktorů jako jsou chemické signály, sociální prostředí, chování konspecifických jedinců, světelné podmínky či teplota atd. Hlavním zdrojem chemických látek definovaných jako bioregulátory je endokrinní a nervový systém. Neuroendokrinní systém obratlovců zahrnuje mozek, hypofýzu a žlázy s vnitřní sekrecí (tzv. endokrinní žlázy): štítnou žlázu, nadledvinky, pohlavní žlázy (vaječníky a varlata) a játra. Hlavní podíl na řízení neuroendokrinní bioregulace nese oblast mezimozku zvaná hypothalamus, jehož sekreční neurony produkují různé látkové faktory, neurohormony. Hypothalamus je funkčně propojen cévním řečištěm s hypofýzou. Z části hypothalamu nazývané *eminetia mediana* pronikají do krve uvolňovací (*releasing*) a inhibiční neurohormony, které ovlivňují sekreci hormonů přední částí hypofýzy (Rastogi 2007; Squires 2003). Hypothalamo-hypofyzární systém je nadřazen veškerému neurohumorálnímu vegetativnímu řízení (Randall et al. 2002) a je specializován především na dlouhodobé odpovědi. Hypofýza se skládá ze dvou částí různého ontogenetického původu. Přední lalok, adenohypofýza, se vzniká ze zadní stěny jícnu. Hormony adenohypofýzy jsou syntetizovány a uvolňovány různými typy specializovaných tkáňových buněk (Hill et al. 2004) a působí buď glandotropně (tj. ovlivňují činnost endokrinních žláz), nebo efektorově (tj. ovlivňují přímo cílovou tkáň či orgán). Kromě stimulačního/inhibičního účinku na sekreci endokrinních žláz mají také přímý vliv na jejich růst a vývoj. Zadní lalok hypofýzy, neurohypofýza, vzniká vychlípěním spodiny třetí mozkové komory a je uložena bezprostředně pod hypothalamem. Hormony neurohypofýzy jsou syntetizovány neurosekretorickými buňkami. Hlavní funkce

neurohypofýzy spočívá ve skladování a uvolňování peptidických hormonů vasopresinu a oxytocinu (Norris 2007; Rastogi 2007; Squires 2003).

Označení hormon pro signální látky endokrinního systému zavedl v roce 1905 Ernest H. Starling (Randall et al. 2002; Squires 2003). A dle jeho koncepce si lze pod pojmem hormon představit jakoukoliv biologicky aktivní látku produkovanou v rámci organismu, přenášenou krevním řečištěm do cílových míst, kde působí v zájmu daného organismu (Starling 1914). Hormony tak působí jakožto chemičtí poslové neuroendokrinního systému a po uvolnění do krve buď volně, nebo ve vazbě s transportními proteiny (*plasma binding proteins*, PBP) putují k cílovým orgánům, tkáním nebo buňkám (Burton a Westphal 1972; Anderson 1974; Norris 2007). Hormony jsou často hydrofobní nepolární látky a PBP jsou pro jejich přepravu krevním řečištěm nezbytné. Asociace s těmito proteiny udržuje hormony o vyšších koncentracích po delší čas v oběhu, neboť volné hormony jsou rychle metabolizovány ledvinami či játry a vyloučeny buď močí, nebo transportovány spolu se žlučí do střev a posléze vyloučeny trusem (Möstl a Palme 2002; Squires 2003).

Transportní proteiny také mohou usnadňovat vstup hormonu do cílové buňky. Mechanismus působení na cílové buňky je v zásadě dvojí. Buď se aktivní hormon naváže na membránový receptor a tato vazba receptor–ligand způsobí otevřením/zavřením iontových kanálů změnu membránového potenciálu, nebo aktivuje/deaktivuje enzymatickou činnost či transkripční faktory. Tento mechanismus využívá druhých poslů, tj. látek, které jsou v cytosolu syntetizovány či aktivovány v návaznosti na vytvoření vazby hormon-receptor. Výhodou druhých poslů je možnost zesílení signálu. Jinou možností (typickou pro steroidní hormony) je přímý vstup hormonů do cílové buňky, kde se vážou na specifické proteinové receptory. Obsazené receptory pak v jádře vytváří homodimery a mají účinky transkripčních faktorů. Vazebným místem pro ně jsou specifické oblasti DNA (*hormone response elements*, HRE). V případě testosteronu dochází někdy v cytosolu k jeho chemické modifikaci a před vstupem do jádra a vazbou k receptoru je konvertován 5-reduktázou na 5-dihydrotestosteron (DHT) nebo aromatázou na estradiol. K těmto změnám dochází především v androgen-specifických buňkách mozku. V případě steroidních hormonů mezi kontaktem bioregulátoru s cílovou buňkou a projevem daného efektu může být prodleva několika hodin. Některé hormony, především glukokortikoidy, ovšem vyvolávají díky schopnosti využít druhých poslů prakticky

okamžitou behaviorální odpověď (Ham a Parker 1989; Martinez a Wahli 1991; Wahli a Martinez 1991; Norris 2007; Squires 2003).

Jak již bylo naznačeno v předchozím textu, hormony lze řadit do několika skupin na základě různých kritérií (rozpustnost, místo produkce, chemická struktura). Nejhojněji je užíváno dělení dle struktury na aminy (např. katecholaminy – adrenalin, noradrenalin, dopamin –, rozpustné ve vodě, a tyroidní hormony, rozpustné v tucích), eikosanoidy (odvozené od kyseliny arachidonové, např. prostaglandiny, lipoxiny, tromboxany a leukotrieny), peptidy a proteinové hormony (např. inzulin, antidiuretický nebo růstový hormon) a steroidní hormony (odvozené od cholesterolu, např. pohlavní hormony, hormony kůry nadledvin a placenty). Syntézu steroidů zajišťují především endokrinní buňky pohlavních žláz, placenta březích samic savců a kůra nadledvin (Hill et al. 2004; Norris 2007).

V kontextu behaviorální endokrinologie zaujímají výjimečné postavení posledně jmenované steroidy, což zaznamenal již v polovině 19. století německý fyziolog a zoolog Arnold Adolph Berthold, který v experimentech s kastrovanými kohouty v roce 1849 sledoval významné změny zvířat v jejich vzhledu i chování (Benedum 1999). Nejinak je tomu u savců a mnohé morfologické a behaviorální znaky včetně tělesné hmotnosti či agresivního chování jsou úzce spjaty se steroidními hormony. Jmenovitě testosteron, který je primárně zodpovědný za spermatogenezi (Sharpe 1986; Steinberger a Duckett 1967), ale hraje významnou roli například i v utváření svalové hmoty (Bhasin et al. 1996; Lincoln 1998; Sheffield-Moore and Urban 2004), ve vývoji sekundárních pohlavních znaků samců (Lincoln 1998; Eens et al. 2000; Evans et al. 2000; Malo et al. 2009) a v pohlavním chování a sociálních interakcích (e.g. Lincoln 1972; Batty 1978; Wingfield et al. 1987; Primus and Kellogg, 1990; Zielinski et al. 1993; Gleason et al. 2009; Eisenegger et al. 2011; Volman et al. 2011; Mokkonen et al. 2012; Nie et al. 2012; Preston et al. 2012). Role testosteronu v projevech agresivního chování je výraznější v sociálně nestabilních podmínkách, během kterých dochází k formování hierarchických vztahů (Wingfield et al. 1990). Snaha odhalit přesnou úlohu testosteronu v projevech agresivního chování samců a při formování a udržování sociální organizace se doposud nesešla s jednoznačným úspěchem (u myši např. De Ruiter et al. 1992; Zielinski and Vandenberg 1993; Vandenberg a Zielinski 1994; Compaa et al. 1994a,b; Koolhaas et al. 2010). To může být způsobeno například trvalým organizujícím účinkem neonatálně produkovaného testosteronu (Phoenix et al. 1967), který má nejen vliv na tělesnou

hmotnost, ale současně předurčuje citlivost vůči hladinám tohoto hormonu v dospělosti (Beatty et al. 1970; Bell and Zucker 1971; Wade 1976). Účinky testosteronu uvolňovaného v pozdějším období života tak mohou být významně ovlivňovány tímto efektem, který v rámci naprosté většiny studií nemohl být podchycen.

V souvislosti se sociálním postavením jedinců, speciálně u druhů projevujících zřetelnou hierarchii, jsou často diskutovány také tzv. stresové hormony. Je zřejmé, že sociální pozice může ovlivňovat fyziologickou reakci na potenciální stresové stimuly (Noriss 2007) a naopak hladiny stresových hormonů, glukokortikoidů, mohou odrážet sociální strukturu daného společenství (Creel 2001). Jak napovídá jejich výstižné označení „stresové hormony“, glukokortikoidy hrají stěžejní roli v reakci na stres a zátěž (Axelrod and Reisine 1984; Silbernagl and Despopoulos 1984; Creel 2005; Palme et al. 2005; Palme 2012). Krátkodobý stres je v podstatě přirozený a pomáhá organismu vypořádat se s různými situacemi a změnami prostředí (Moberg 2000). Dlouhodobý, chronický stres ovšem může negativně, až patologicky, ovlivňovat kardiovaskulární, katabolické a imunitní funkce či inhibovat reprodukční fyziologii a chování (Axelrod and Reisine 1984; Moberg 2000; Sapolsky et al. 2000; Möstl et al. 2002; Millspaugh and Washburn 2004; Squires 2003). Velká pozornost odborných studií je věnována souvislosti mezi hladinami stresových hormonů a postavením jedince v rámci sociální skupiny. Zdá se, že zásadní význam má sociální systém daného druhu. Zvýšené hladiny glukokortikoidů můžeme nacházet jak u podřízených (Popova and Naumenko 1972; Bartoš and Brain 1993; Abbott et al. 2003; Hackländer et al. 2003b), tak u dominantních jedinců, kteří pak zvýšenou hladinou stresových hormonů platí za dominantní postavení (Creel 2001).

Je zřejmé, že jak glukokortikoidy, tak testosteron představují jisté spojení mezi agresivním chováním a sociálním stresem (Burnstein et al. 1995; De Schraaf and Kloet 2000; Tilbrook et al. 2000; Viau et al. 2002; Fish et al. 2005; Sapolsky 2005; Terburg et al. 2009; Montoya et al. 2012; Lin et al. 2014). Bylo zjištěno, že testosteron je schopen potlačovat sekreci kortizolu (hlavního glukokortikoidu člověka) působením na osu hypothalamus-hypofýza-nadledviny, která řídí syntézu glukokortikoidů. A naopak kortizol může ovlivňovat dráhu hypothalamus-hypofýza-pohlavní žlázy a tlumit tak produkci testosteronu (Viau et al. 2002; Terburg et al. 2009). Situaci nadále komplikuje fakt, že plazmatické androgenní a glukokortikoidové receptory jsou schopny spolu vytvářet heterodimery a inhibovat tak svou transkripční

aktivitu (Chen et al. 1997). Není proto překvapující, že u člověka byla zjištěna přímá souvislost mezi poměrem hladin testosteronu a kortizolu a projevy chování spojeným s dominancí (shrnutí v Montoya et al. 2012).

V souvislosti s vnitrodruhovými sociálními interakcemi nelze opomenout význam endokrinního systému a jeho posíl v chemické komunikaci. Chemické signály, prostřednictvím kterých si jedinci sdělují různé informace a navzájem tak ovlivňují svou fyziologii a chování, jsou přinejmenším částečně pod hormonálním vlivem (Mugford a Nowell 1970; Mugford a Nowell 1971; Novotny et al. 1984; Schwende et al. 1986). Nicméně i toto pole výzkumu stále skýtá nejednoznačné odpovědi, což lze předvést na příkladu již zmiňovaných MUP. Původní představa byla, že produkce MUP je především pod androgenním vlivem (Wicks 1941; Thung 1956). K tomuto závěru se došlo na základě experimentů vzdálených přirozeným podmínkám (kastrování jedinci, vysoké hladiny substitučních dávek testosteronu). Záhy byl vedle testosteronu postaven také růstový hormon a hormon štítné žlázy tyroxin (Rümke and Thung 1964; Hastie 1979; Knopf et al. 1983) a bylo poukázáno na to, že různé izoformy MUP mohou podléhat odlišné kontrole (Clissold et al. 1984; Knopf et al. 1983; Kuhn et al. 1984). V současné době převažuje názor, že role testosteronu v produkci MUP byla značně přeceňována a že důležitějším regulačním faktorem jsou spíše růstové hormony (Georgatsou et al. 1993; Noaín et al. 2013). Nicméně je třeba říci, že ne všichni autoři se s tímto stanoviskem ztotožňují (Nelson et al. 2013). S přihlédnutím k faktu, že hladiny MUP jsou modulovány i sociálním prostředím (Janotová and Stopka 2011) a že u samic se mění v závislosti na fázi estrádního cyklu (Stopka et al. 2007), je očividné, že skutečnost je podstatně složitější.

Cíle práce

Tato disertační práce je souhrnem několika dílčích studií, které se snažily do celkové pestré, nicméně poněkud rozporuplné mozaiky behaviorálních a fyziologických aspektů vytváření sociální hierarchie ve volně žijících populacích domácích myší přispět analýzou některých klíčových faktorů, které tento proces mohou ovlivňovat, a to během zásadního období od odstavu (20. den věku) až po dobu, kdy jsou samci již plně dospělí (kolem 100. dne). Konkrétně jsem si stanovila následující cíle:

- Zjistit, zda jsou komerčně dostupné protilátky pro stanovení stresových hormonů vhodné pro kvantitativní analýzu neinvazivně získaných vzorků trusu a jejich pomocí odhadnou míru stresové zátěže u samců a samic *M. m. musculus* a *M. m. domesticus*.
- Na dvou skupinách fraternálních párů, reprezentujících divoké populace obou poddruhů, sledovat vývoj sociálních vztahů (dominance – podřízenost) v souvislosti s dynamikou jejich růstu, dosažení pohlavní dospělosti, nástupu agresivity a hladinami dvou klíčových hormonů, testosteronu a kortikosteronu.
- Analyzovat hladiny hlavních močových proteinů v moči obou myších poddruhů během celého studovaného období.

K pochopení evoluce MUP jakožto významné složky chemických signálů je nanejvýš vhodné do analýz zahrnout i jiné druhy hlodavců. Toto srovnání by mělo ukázat, zda role, kterou tyto proteiny ve vnitrodruhové komunikaci myší zastávají, je jedinečná pro daný druh nebo úzkou skupinu blízké příbuzných druhů, nebo má širší platnost. Proto nebyla pro komparativní účely použita krysa (*Rattus rattus*) nebo potkan (*R. norvegicus*), které by se k tomuto účelu jistě nabízely, ale fylogeneticky vzdálenější africký druh krysa malá (*Mastomys coucha*). Ke předchozím cílům tak přibyl ještě následující:

- Pomocí série proteomických a genomických analýz identifikovat proteiny nalezené v moči afrického druhu hlodavce, krysy malé (*Mastomys coucha*).

Souhrn příspěvků

Podruhově specifická reakce na ACTH stimulační test u myši domácí (Příloha I)

Cílem této práce bylo zjistit, zda jsou komerčně dostupné protilátky pro stanovení kortikosteronu vhodné pro kvantitativní analýzu neinvazivně získaných vzorků trusu. Zvolené protilátky jsou využívány v neinvazivních studiích u různých druhů, nicméně vzhledem k tomu, že tento přístup neumožňuje hodnotit samotné látky, nýbrž jeho metabolity, je vhodné metodu pro každý druh zvlášť validovat. Kromě samotné validace bylo cílem této práce posoudit vhodnost metodického přístupu pro odhad stresové zátěže u myši. Prostřednictvím sledování přirozeného cirkadiánního kolísání hormonu a aplikace adrenokortikotropního hormonu (ACTH) jsme zjišťovali, zda výkyvy hladiny metabolitů kortikosteronu v trusu věrohodně odráží fyziologickou reakci zvířat na stres. Design experimentu zároveň nabízel možnost porovnání jak bazálních hladin a jejich kolísání, tak i potenciální rozdíly v reakci na tentýž stresový podnět mezi oběma studovanými poddruhy. Výstupem této práce bylo potvrzení vhodnosti konkrétních protilátek pro analýzu metabolitů kortikosteronu v trusu a jejich využití v neinvazivním stanovení adrenokortikální aktivity myši domácí. Výsledky také odhalily, že oba poddruhy se v reakci na stresový podnět na úrovni produkce kortikosteronu liší, což podtrhuje dosud známé rozdíly mezi těmito blízké příbuznými taxony.

Hmotnost, agresivita, steroidní hormony a sociální dominance (Příloha II)

Pro sociálně žijící živočichy je stupeň dosažený v rámci sociální hierarchie jedním z hlavních faktorů určujících jejich reprodukční zdatnost (fitness). Vzhledem k tomu, že konkrétního postavení ve skupině je obvykle dosahováno agonistickými interakcemi, úspěch předpokládá jisté fyzické schopnosti. V lokálních populacích (démech) myši je hierarchie silně rozvinuta především mezi samci. Proto jsme se zaměřili na tělesný růst, nástup pohlavní dospělosti a agresivního chování právě u tohoto pohlaví. Pokusili jsme se popsat nejen procesy, ale i poodkrýt mechanismy určující vývoj sociální hierarchie u obou myších poddruhů. Sociální

prostředí jsme simulovali sestavením tzv. fraternálních párů, které umožnily sledovat vývoj vzájemných vztahů mezi dvěma bratry včetně měření koncentrace metabolitů steroidních hormonů v jejich trusu. Zahrnutí dvou konspecifických taxonů navíc poskytlo možnost odhadnout potenciální vnitrodruhovou variabilitu všech studovaných parametrů. Zatímco samci *M. m. musculus* se od sebe v žádném ze sledovaných parametrů nelišili, u samců *M. m. domesticus* byly naopak zjištěny rozdíly mezi podřízeným a dominantním samcem jak v tělesné hmotnosti a rychlosti růstu, tak v hladinách steroidních hormonů. Mezidruhové srovnání ukázalo, že samci *musculus* sice pohlavně dospívají dříve, ale načasováním nástupu agresivního chování se neliší od samců *domesticus*. Průběh hladin obou sledovaných hormonů spolu s růstovými křivkami naznačují, že sociální status samců *domesticus* je ustaven během relativně krátkého období nástupu agresivity. Navíc výsledné pozice jednotlivých samců jsou odrazem nejen hormonálních hladin, ale i tělesné hmotnosti. Naproti tomu výsledky naznačují, že sociální pozice samců poddruhu *musculus* zůstávají déle nejasné a samci jsou vystaveni delšímu období sociální nestability.

Hlavní močové proteiny myši domácí a jejich role ve vytváření hierarchické struktury (Příloha III)

Pro myš domácí, stejně jako pro mnoho dalších savců, je olfaktorická komunikace nejdůležitějším komunikačním prostředkem. Mezi chemickými signály u myši domácí mají výjimečné postavení hlavní močové proteiny (MUP). Nejenže fungují jako nosiče těkavých feromonálních ligandů, ale samy o sobě jsou schopny vyvolat specifickou behaviorální či fyziologickou odpověď příjemce. Jako klíčová bývá zmiňována především signalizace hierarchického postavení jedince prostřednictvím navýšené produkce MUP u dominantních jedinců, zprostředkována vyššími hladinami testosteronu. Ústředním tématem této práce, kterou jsme navázali na předchozí studii (Příloha II - Hiadlovská et al.), byla proto proteomická analýza MUP během klíčového období zahrnujícího utváření vzájemného vztahu dominance a podřízenosti mezi dvěma myšími bratry. Uspořádání experimentu, spolu s výsledky předchozí studie, nám umožnily analyzovat možnou souvislost produkce těchto proteinů se sociálním statutem, nástupem pohlavní dospělosti a agresivního chování a hormonálním profilem u jedinců obou poddruhů. Získané výsledky potvrdily vyšší produkci

MUP u *M. m. musculus* než u *M. m. domesticus*. Dále jsme zjistili, že ontogenetické trajektorie hladin těchto proteinů se mezi oběma poddruhy liší. Tyto rozdíly odrážejí odlišný mechanismus formování vztahu mezi dominantním a podřízeným jedincem, naznačený už v práci Hiadlovské et al. (Příloha II). Přímou korelaci mezi produkcí testosteronu a MUP se nepodařilo zjistit, což ukazuje na poměrně složitější mechanismus řízení produkce a exkrece MUP.

Močové lipokality u krysy malé (*Mastomys coucha*)

(Příloha IV)

Cílem této práce bylo identifikovat proteiny nalezené v moči afrického druhu hlodavce, krysy malé (*Mastomys coucha*). Prostřednictvím hmotnostní spektrometrie bylo potvrzeno, že močový protein krysy malé patří do rodiny lipokalinů. Porovnání části sekvence získané *de novo* sekvenováním s databázemi odhalila nejvyšší podobnost s α 2u-globulinem potkana a MUP 1 myši domácí. Zjistili jsme, že produkce tohoto močového proteinu je, stejně jako u myši domácí a potkana, pohlavně dimorfní s přibližně třikrát vyšší mírou exkrece u samců. V závěru práce je diskutován možná role močových proteinů u krysy malé v pachové komunikaci. Výsledky ukazují, že samci krysy malé v porovnání se samicemi investují do produkce těchto proteinů více energie. Je tedy možné, že produkce těchto lipokalinů signalizuje kvalitu samce jiným samcům či samicím.

Souhrn

V rámci své disertační práce jsem se snažila nahlédnout na formování sociálního vztahu mezi samci dvou poddruhů myši domácí (*M. m. musculus* a *M. m. domesticus*) z širšího úhlu pohledu. Naplnění vytčených cílů vyžadovalo využití různých metodických přístupů, z nichž některé musely být nejprve optimalizovány. Získaných výsledků bylo dosaženo prostřednictvím behaviorálních, imunoenzymatických a proteomických metod. Ve své práci jsem nejprve ověřila (validovala) metodu neinvazivního stanovení hlavního myšího stresového hormonu kortikosteronu. Potvrdila jsem vhodnost jejího využití pro studium adrenokortikální odpovědi na stres a současně prokázala významné rozdíly v této reakci mezi oběma poddruhy i v odlišné rychlosti této odpovědi v porovnání s inbredním myším kmenem. Za stěžejní výstup své disertační práce považuji také zjištění poddruhových specifik ontogeneze behaviorálních, fyziologických (hladin testosteronu, kortikosteronu a MUP) a somatických znaků v průběhu ustavování sociálních vztahů mezi dvěma samci. Součástí mé práce byla proteomická analýza MUP a zhodnocení jejich možné role v inzerování dominantního postavení samce. Konečně nalezení a potvrzení lipokalinu podobného MUP v moči africké krysy malé (*Mastomys coucha*) nabízí prostor pro další výzkum významu a původu MUP jakožto chemického signálu, a to nejen v kontextu sociální hierarchie.

Literatura

- Anderson, D. C. (1974). Sex-hormone-binding globulin. *Clinical endocrinology*, 3(1), 69-96.
- Abbott, D. H., Keverne, E. B., Bercovitch, F. B., Shively, C. A., Mendoza, S. P., Saltzman, W., ... & Sapolsky, R. M. (2003). Are subordinates always stressed? A comparative analysis of rank differences in cortisol levels among primates. *Hormones and Behavior*, 43(1), 67-82.
- Armstrong, S., Robertson, D., Cheetham, S., Hurst, J., & Beynon, R. (2005). Structural and functional differences in isoforms of mouse major urinary proteins: a male-specific protein that preferentially binds a male pheromone. *Biochem. J.*, 391, 343-350.
- Arnold, W., & Dittmani, J. (1997). Reproductive suppression in male alpine marmots. *Animal Behaviour*, 53(1), 53-66.
- Asa, C. S. (1993). Relative contributions of urine and anal-sac secretions in scent marks of large felids. *American Zoologist*, 33(2), 167-172.
- Auffray, J. C. (1993). Chromosomal divergence in house mice in the light of palaeontology: A colonization-related event?. *Quaternary International*, 19, 21-25.
- Auffray, J. C., Vanlerberghe, F., & Britton-Davidian J. (1990). The house mouse progression in Eurasia: a palaeontological and archaeozoological approach. *Biological Journal of the Linnean Society*, 41(1-3), 13-25.
- Austad S. N. (2002). Mouse's tale. *Natural History*, 111:64-70.
- Axelrod, J., & Reisine, T. D. (1984). Stress hormones: their interaction and regulation. *Science*, 224(4648), 452-459.
- Baird, S.J.E., M. Macholán (2012). What can the *Mus musculus musculus*/*M. m. domesticus* hybrid zone tell us about speciation? in *Evolution of the House Mouse*. M. Macholán, S.J.E. Baird, P. Munclinger, and J. Piálek (eds.). Cambridge University Press, Cambridge, UK, Pp. 334–372.
- Barnard, C. J., & Fitzsimons, J. (1988). Kin recognition and mate choice in mice: the effects of kinship, familiarity and social interference on intersexual interaction. *Animal Behaviour*, 36(4), 1078-1090.
- Barrette, C., & Vandal, D. (1986). Social rank, dominance, antler size, and access to food in snow-bound wild woodland caribou. *Behaviour*, 97(1), 118-145.
- Bartoš, L., & Brain, P. F. (1993). Physiological responses to social status and housing conditions in male mice subject to food competition tests. *Italian Journal of Zoology*, 60(3), 293-296.

- Bartoš, L., & Bubenik, G. A. (2011). Relationships between rank-related behaviour, antler cycle timing and antler growth in deer: behavioural aspects. *Animal production science*, 51(4), 303-310.
- Batty, J. (1978). Acute changes in plasma testosterone levels and their relation to measures of sexual behaviour in the male house mouse (*Mus musculus*). *Animal Behaviour*, 26, 349-357.
- Beatty, W. W., Powley, T. L., & Keesey, R. E. (1970). Effects of neonatal testosterone injection and hormone replacement in adulthood on body weight and body fat in female rats. *Physiology & behavior*, 5(10), 1093-1098.
- Beauchamp, G. K., Doty, R. L., Moulton, D. G., & Mugford, R. A. (1976). The pheromone concept in mammalian chemical communication: a critique. *Mammalian olfaction, reproductive processes, and behavior*, 143-160.
- Beck, J. A., Lloyd, S., Hafezparast, M., Lennon-Pierce, M., Eppig, J. T., Festing, M. F., & Fisher, E. M. (2000). Genealogies of mouse inbred strains. *Nature genetics*, 24(1), 23-25.
- Bell, D. D., & Zucker, I. (1971). Sex differences in body weight and eating: organization and activation by gonadal hormones in the rat. *Physiology & behavior*, 7(1), 27-34.
- Benedum, J. (1999). The early history of endocrine cell transplantation. *Journal of molecular medicine*, 77(1), 30-35.
- Bernstein, I. S. (1976). Dominance, aggression and reproduction in primate societies. *Journal of Theoretical Biology*, 60(2), 459-472.
- Berry, R. J., & Bronson, F. H. (1992). Life history and bioeconomy of the house mouse. *Biological Reviews*, 67(4), 519-550.
- Berry, R. J., & Jakobson, M. E. (1974). Vagility in an island population of the house mouse. *Journal of Zoology*, 173(3), 341-354.
- Berry, R. J., & Scriven, P. N. (2005). The house mouse: a model and motor for evolutionary understanding. *Biological Journal of the Linnean Society*, 84(3), 335-347.
- Beynon R. J., Hurst J. L. 2004: Scent wars: the chemobiology of competitive signalling in mice. *BioEssays* 26:1288-1298.
- Bhasin, S., Storer, T. W., Berman, N., Callegari, C., Clevenger, B., Phillips, J., ... & Casaburi, R. (1996). The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *New England Journal of Medicine*, 335(1), 1-7.

Bímová, B. V., Macholán, M., Baird, S. J., Munclinger, P., Dufková, P., Laukaitis, C. M., ... & Piálek, J. (2011). Reinforcement selection acting on the European house mouse hybrid zone. *Molecular Ecology*, 20(11), 2403-2424.

Bímová, B., Albrecht, T., Macholán, M., & Piálek, J. (2009). Signalling components of the house mouse mate recognition system. *Behavioural processes*, 80(1), 20-27.

Bímová, B., Karn, R. C., & Piálek, J. (2005). The role of salivary androgen-binding protein in reproductive isolation between two subspecies of house mouse: *Mus musculus musculus* and *Mus musculus domesticus*. *Biological Journal of the Linnean Society*, 84(3), 349-361.

Bishop, J. O., Clark, A. J., Clissold, P. M., Hainey, S., & Francke, U. (1982). Two main groups of mouse major urinary protein genes, both largely located on chromosome 4. *The EMBO journal*, 1(5), 615.

Blanchard, R. J., Hebert, M. A., Ferrari, P., Palanza, P., Figueira, R., Blanchard, D. C., & Parmigiani, S. (1998). Defensive behaviors in wild and laboratory (Swiss) mice: the mouse defense test battery. *Physiology & behavior*, 65(2), 201-209.

Borowski, Z., Malinowska, A., & Książek, A. (2014). Relationships between dominance, testosterone level and scent marking of males in a free-living root vole (*Microtus oeconomus*) population. *Physiology & behavior*, 128, 26-31.

Boursot, P., Auffray, J. C., Britton-Davidian, J., & Bonhomme, F. (1993). The evolution of house mice. *Annual Review of Ecology and Systematics*, 119-152.

Boursot, P., Din, W., Anand, R., Darviche, D., Dod, B., Von Deimling, F., ... & Bonhomme, F. (1996). Origin and radiation of the house mouse: mitochondrial DNA phylogeny. *Journal of Evolutionary Biology*, 9(4), 391-415.

Bowers, J. M., & Alexander, B. K. (1967). Mice: individual recognition by olfactory cues. *Science*, 158(3805), 1208-1210.

Bowyer, R. T. (1986). Antler characteristics as related to social status of male southern mule deer. *The Southwestern Naturalist*, 289-298.

Briand, L., Huet, J. C., Perez, V., Lenoir, G., Nespoulous, C., Boucher, Y., ... & Pernollet, J. C. (2000). Odorant and pheromone binding by aphrodisin, a hamster aphrodisiac protein. *FEBS letters*, 476(3), 179-185.

Bronson, F. H. (1979). The reproductive ecology of the house mouse. *Quarterly Review of Biology*, 265-299.

Brown, R. Z. (1953). Social behavior, reproduction, and population changes in the house mouse (*Mus musculus* L.). *Ecological Monographs*, 218-240.

- Brown, J. L. (1963). Aggressiveness, dominance and social organization in the Steller Jay. *Condor*, 460-484.
- Buck, L., & Axel, R. (1991). A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*, 65(1), 175-187.
- Burnstein, K. L., Maiorino, C. A., Dai, J. L., & Cameron, D. J. (1995). Androgen and glucocorticoid regulation of androgen receptor cDNA expression. *Molecular and cellular endocrinology*, 115(2), 177-186.
- Burton, R. M., & Westphal, U. (1972). Steroid hormone-binding proteins in blood plasma. *Metabolism*, 21(3), 253-276.
- Cavaggioni, A., Mucignat-Caretta, C., Redaelli, M., & Zagotto, G. (2006). The scent of urine spots of male mice, *Mus musculus*: changes in chemical composition over time. *Rapid communications in mass spectrometry*, 20(24), 3741-3746.
- Cavaggioni, A., Mucignat-Caretta, C., & Redaelli, M. (2008). Mice recognize recent urine scent marks by the molecular composition. *Chemical senses*, 33(7), 655-663.
- Clissold, P. M., Hainey, S., & Bishop, J. O. (1984). Messenger RNAs coding for mouse major urinary proteins are differentially induced by testosterone. *Biochemical genetics*, 22(3-4), 379-387.
- Clutton-Brock, T. H., & Parker, G. A. (1995). Punishment in animal societies. *Nature*, 373(6511), 209-216.
- Collias, N. E. (1944). Aggressive behavior among vertebrate animals. *Physiological Zoology*, 83-123.
- Compaan, J. C., Hutchison, J. B., Wozniak, A., De Ruiter, A. J. H., & Koolhaas, J. M. (1994a). Brain aromatase activity and plasma testosterone levels are elevated in aggressive male mice during early ontogeny. *Developmental brain research*, 82(1), 185-192.
- Compaan, J. C., Wozniak, A., De Ruiter, A. J. H., Koolhaas, J. M., & Hutchison, J. B. (1994b). Aromatase activity in the preoptic area differs between aggressive and nonaggressive male house mice. *Brain research bulletin*, 35(1), 1-7.
- Conant, G. C., & Wolfe, K. H. (2008). Turning a hobby into a job: how duplicated genes find new functions. *Nature Reviews Genetics*, 9(12), 938-950.
- Creel, S. (2001). Social dominance and stress hormones. *Trends in Ecology & Evolution*, 16(9), 491-497.

- Creel, S. (2005). Dominance, aggression, and glucocorticoid levels in social carnivores. *Journal of Mammalogy*, 86(2), 255-264.
- Crowcroft, P. (1955). Territoriality in wild house mice, *Mus musculus* L. *Journal of Mammalogy*, 36(2), 299-301.
- Darwish Marie, A., Veggerby, C., Robertson, D. H., Gaskell, S. J., Hubbard, S. J., Martinsen, L., ... & Beynon, R. J. (2001). Effect of polymorphisms on ligand binding by mouse major urinary proteins. *Protein Science*, 10(2), 411-417.
- de Ruiter, A. J., Koolhaas, J. M., Keijser, J. N., Van Oortmerssen, G. A., & Bohus, B. (1992). Differential testosterone secretory capacity of the testes of aggressive and nonaggressive house mice during ontogeny. *Aggressive Behavior*, 18(2), 149-157.
- De Schraaf, V., & Kloet, D. (2000). The active phase-related increase in corticosterone and aggression are linked. *Journal of neuroendocrinology*, 12(5), 431-436.
- DeFries, J. C., & McClearn, G. E. (1972). Behavioral genetics and the fine structure of mouse populations: a study in microevolution. *Evolutionary biology*, 5, 279-291.
- Desjardins, C., Maruniak, J. A., & Bronson, F. H. (1973). Social rank in house mice: differentiation revealed by ultraviolet visualization of urinary marking patterns. *Science*, 182(4115), 939-941.
- Dewsbury, D. A. (1982). Dominance rank, copulatory behavior, and differential reproduction. *Quarterly Review of Biology*, 135-159.
- Din, W., Anand, R., Boursot, P., Darviche, D., Dod, B., Jouvin-Marche, E., ... & Bonhomme, F. (1996). Origin and radiation of the house mouse: clues from nuclear genes. *Journal of Evolutionary Biology*, 9(5), 519-539.
- Dixon, A. K., & Mackintosh, J. H. (1976). Olfactory mechanisms affording protection from attack to juvenile mice (*Mus musculus* L.). *Zeitschrift für Tierpsychologie*, 41(3), 225-234.
- Doty, R. L. (1986). Odor-guided behavior in mammals. *Experientia*, 42(3), 257-271.
- Drews, C. (1993). The concept and definition of dominance in animal behaviour. *Behaviour*, 125(3), 283-313.
- Dulac, C., & Axel, R. (1995). A novel family of genes encoding putative pheromone receptors in mammals. *Cell*, 83(2), 195-206.
- Dulac, C., & Torello, a T. (2003). Molecular detection of pheromone signals in mammals: from genes to behaviour. *Nature Reviews. Neuroscience*, 4(7), 551-562.
- Đureje, L., Bímová, B. V., & Pialek, J. (2011). No postnatal maternal effect on male aggressiveness in wild-derived strains of house mice. *Aggressive behavior*, 37(1), 48-55.

- Eens, M., Van Duyse, E., Berghman, L., & Pinxten, R. (2000). Shield characteristics are testosterone-dependent in both male and female moorhens. *Hormones and Behavior*, 37(2), 126-134.
- Eggert, F., Höller, C., Luszyk, D., Müller-Ruchholtz, W., & Ferstl, R. (1996). MHC-associated and MHC-independent urinary chemosignals in mice. *Physiology & behavior*, 59(1), 57-62.
- Eisenegger, C., Haushofer, J., & Fehr, E. (2011). The role of testosterone in social interaction. *Trends in cognitive sciences*, 15(6), 263-271.
- Ellis, L. (1995). Dominance and reproductive success among nonhuman animals: a cross-species comparison. *Ethology and Sociobiology*, 16(4), 257-333.
- Endler, J. A. (1992). Signals, signal conditions, and the direction of evolution. *American Naturalist*, S125-S153.
- Endler, J. A., & Basolo, A. L. (1998). Sensory ecology, receiver biases and sexual selection. *Trends in ecology & evolution*, 13(10), 415-420.
- Engh, A. L., Esch, K., Smale, L., & Holekamp, K. E. (2000). Mechanisms of maternal rank 'inheritance' in the spotted hyaena, *Crocuta crocuta*. *Animal Behaviour*, 60(3), 323-332.
- Evans, M. R., Goldsmith, A. R., & Norris, S. R. (2000). The effects of testosterone on antibody production and plumage coloration in male house sparrows (*Passer domesticus*). *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 47(3), 156-163.
- Festing, M. F. W., & Lovell, D. P. (1981). Domestication and development of the mouse as a laboratory animal. *Symposia of the Zoological Society of London* (Vol. 47, pp. 43-62).
- Finlayson, J. S., Potter, M., & Runner, C. R. (1963). Electrophoretic variation and sex dimorphism of the major urinary protein complex in inbred mice: a new genetic marker. *Journal of the National Cancer Institute*, 31(1), 91-107.
- Fish, E. W., DeBold, J. F., & Miczek, K. A. (2005). Escalated aggression as a reward: corticosterone and GABAA receptor positive modulators in mice. *Psychopharmacology*, 182(1), 116-127.
- Flower, D. (1996). The lipocalin protein family: structure and function. *Biochem. J*, 318, 1-14.
- Fonio, E., Benjamini, Y., Sakov, A., & Golani, I. (2006). Wild mouse open field behavior is embedded within the multidimensional data space spanned by laboratory inbred strains. *Genes, Brain and Behavior*, 5(5), 380-388.
- Fox, J. G., Barthold, S., Davisson, M., Newcomer, C. E., Quimby, F. W., & Smith, A. (2006a). *The Mouse in biomedical research: diseases* (Vol. 2). Academic Press.

- Fox J. G., Davisson M., Quimby F. W., Barthold S., Newcomer C. E., Smith A. (2006b). *The Mouse in Biomedical Research. History, Wild Mice and Genetics*. Academic Press, San Diego.
- Frynta, D., Slabova, M., Vachova, H., Volfova, R., & Munclinger, P. (2005). Aggression and commensalism in house mouse: a comparative study across Europe and the Near East. *Aggressive Behavior*, 31(3), 283-293.
- Ganem, G. (2012). Behaviour, ecology, and speciation in the house mouse. in *Evolution of the House Mouse*. M. Macholán, S.J.E. Baird, P. Munclinger, and J. Piálek (eds.). Cambridge University Press, Cambridge, UK, Pp. 373-406.
- Georgatsou, E., Bourgarel, P., & Meo, T. (1993). Male-specific expression of mouse sex-limited protein requires growth hormone, not testosterone. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(8), 3626-3630.
- Geraldes, A., Basset, P., Gibson, B., Smith, K. L., Harr, B., YU, H. T., ... & Nachman, M. W. (2008). Inferring the history of speciation in house mice from autosomal, X-linked, Y-linked and mitochondrial genes. *Molecular Ecology*, 17(24), 5349-5363.
- Gleason, E. D., Fuxjager, M. J., Oyegbile, T. O., & Marler, C. A. (2009). Testosterone release and social context: when it occurs and why. *Frontiers in neuroendocrinology*, 30(4), 460-469.
- Gosling, L. M., Roberts, S. C., Thornton, E. A., & Andrew, M. J. (2000). Life history costs of olfactory status signalling in mice. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 48(4), 328-332.
- Grønneberg T. Ø., Lee T. (1984). Lipids of the anal gland secretion of beaver (*Castor canadensis*). *Chemica scripta* 24:100-103. (ex. Müller-Schwarze D. 2006: *Chemical Ecology of vertebrates*. Cambridge University Press, Cambridge.)
- Guénet, J. L., & Bonhomme, F. (2003). Wild mice: an ever-increasing contribution to a popular mammalian model. *Trends in Genetics*, 19(1), 24-31.
- Hall, M. J. (1983). Social organization in an enclosed group of red deer (*Cervus elaphus* L.) on Rhum. I. The dominance hierarchy of females and their offspring. *Zeitschrift für Tierpsychologie*, 61(3), 250-262.
- Ham, J., & Parker, M. G. (1989). Regulation of gene expression by nuclear hormone receptors. *Current opinion in cell biology*, 1(3), 503-511.
- Harvey, S., Jemiolo, B., & Novotny, M. (1989). Pattern of volatile compounds in dominant and subordinate male mouse urine. *Journal of chemical ecology*, 15(7), 2061-2072.
- Hastie, N. D., Held, W. A., & Toole, J. J. (1979). Multiple genes coding for the androgen-regulated major urinary proteins of the mouse. *Cell*, 17(2), 449-457.
- Hedrich H. (2012). *The Laboratory Mouse*. Academic Press, London.

- Hendrie, C. A., Van Driel, K. S., Talling, J. C., & Inglis, I. R. (2001). PBI creams: a spontaneously mutated mouse strain showing wild animal-type reactivity. *Physiology & behavior*, 74(4), 621-628.
- Herrera, A. E., & Macdonald, D. W. (1994). Social significance of scent marking in capybaras. *Journal of Mammalogy*, 75(2), 410-415.
- Heth, G., Nevo, E., & Todrank, J. (1996). Seasonal changes in urinary odors and in responses to them by blind subterranean mole rats. *Physiology & behavior*, 60(3), 963-968.
- Hiadlovská, Z. (2014). Behavioural strategies of two house mouse subspecies (*Mus musculus musculus*, M.m. Domesticus). Disertační práce. Masarykova univerzita, Přírodovědecká fakulta, Brno.
- Hiadlovská, Z., Macholán, M., Mikula, O., & Vošlajerová Bímová, B. (2014). The meek inherit the earth: less aggressive wild mice are more successful in challenging situations. *Biological Journal of the Linnean Society*, 113(1), 310-319.
- Hiadlovská, Z., Vošlajerová Bímová, B., Mikula, O., Piálek, J., & Macholán, M. (2013). Transgressive segregation in a behavioural trait? Explorative strategies in two house mouse subspecies and their hybrids. *Biological Journal of the Linnean Society*, 108(1), 225-235.
- Hill, R. W., Wyse, G. A., Anderson, M., & Anderson, M. (2004). *Animal physiology* (Vol. 2). Massachusetts: Sinauer Associates.
- Holekamp, K. E., & Smale, L. (1993). Ontogeny of dominance in free-living spotted hyaenas: juvenile rank relations with other immature individuals. *Animal Behaviour*, 46(3), 451-466.
- Hui, X., Zhu, W., Wang, Y., Lam, K. S., Zhang, J., Wu, D., ... & Xu, A. (2009). Major urinary protein-1 increases energy expenditure and improves glucose intolerance through enhancing mitochondrial function in skeletal muscle of diabetic mice. *Journal of Biological Chemistry*, 284(21), 14050-14057.
- Humphries, R. E., Robertson, D. H. L., Beynon, R. J., & Hurst, J. L. (1999). Unravelling the chemical basis of competitive scent marking in house mice. *Animal behaviour*, 58(6), 1177-1190.
- Hunt, W. G., & Selander, R. K. (1973). Biochemical genetics of hybridisation in European house mice. *Heredity*, 31(1), 11-33.
- Hurst J. L., Payne C. E., Nevison C. M., Marie A. D., Humphries R. E., Robertson D. H. L., Cavaggioni A. & Beynon R. J. (2001). Individual recognition in mice mediated by major urinary proteins. *Nature* 414: 631-634.
- Hurst, J. L. (1987). Behavioural variation in wild house mice *Mus domesticus* Ratty: a quantitative assessment of female social organization. *Animal Behaviour*, 35(6), 1846-1857.

- Hurst, J. L. (1990). Urine marking in populations of wild house mice *Mus domesticus* Ratty. I. Communication between males. *Animal Behaviour*, 40(2), 209-222.
- Hurst, J. L. (1993)a. The priming effects of urine substrate marks on interactions between male house mice, *Mus musculus domesticus* Schwarz & Schwarz. *Animal Behaviour*, 45:55-81
- Hurst, J. L., Fang, J., & Barnard, C. J. (1993b). The role of substrate odours in maintaining social tolerance between male house mice, *Mus musculus domesticus*. *Animal Behaviour*, 45(5), 997-1006.
- Hurst, J. L., Fang, J., & Barnard, C. (1994). The role of substrate odours in maintaining social tolerance between male house mice, *Mus musculus domesticus*: relatedness, incidental kinship effects and the establishment of social status. *Animal behaviour*, 48(1), 157-167.
- Hurst, J. L., Robertson, D. H., Tolladay, U., & Beynon, R. J. (1998). Proteins in urine scent marks of male house mice extend the longevity of olfactory signals. *Animal behaviour*, 55(5), 1289-1297.
- Hurst, J. L., Thom, M. D., Nevison, C. M., Humphries, R. E., & Beynon, R. J. (2005). MHC odours are not required or sufficient for recognition of individual scent owners. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 272(1564), 715-724.
- Chamero, P., Marton, T. F., Logan, D. W., Flanagan, K., Cruz, J. R., Saghatelian, A., ... & Stowers, L. (2007). Identification of protein pheromones that promote aggressive behaviour. *Nature*, 450(7171), 899-902.
- Cheetham, S. A., Thom, M. D., Jury, F., Ollier, W. E., Beynon, R. J., & Hurst, J. L. (2007). The genetic basis of individual-recognition signals in the mouse. *Current Biology*, 17(20), 1771-1777.
- Chelliah, K., & Sukumar, R. (2013). The role of tusks, musth and body size in male–male competition among Asian elephants, *Elephas maximus*. *Animal Behaviour*, 86(6), 1207-1214.
- Chen, S. Y., Wang, J., Yu, G. Q., Liu, W., & Pearce, D. (1997). Androgen and Glucocorticoid Receptor Heterodimer Formation A POSSIBLE MECHANISM FOR MUTUAL INHIBITION OF TRANSCRIPTIONAL ACTIVITY. *Journal of Biological Chemistry*, 272(22), 14087-14092.
- Christophe, N., & Baudoin, C. (1998). Olfactory preferences in two strains of wild mice, *Mus musculus musculus* and *Mus musculus domesticus*, and their hybrids. *Animal behaviour*, 56(2), 365-369.
- Janotová, K., & Stopka, P. (2009). Mechanisms of chemical communication: The role of major urinary proteins. *Folia Zoologica*, 58(SUPPL. 1), 41–55.

- Janotova, K., & Stopka, P. (2011). The level of major urinary proteins is socially regulated in wild *Mus musculus musculus*. *Journal of chemical ecology*, 37(6), 647-656.
- Johnston R.E. (2003). Chemical communication in rodents: from pheromones to individual recognition. *J. Mammal.* 84:1141-1162.
- Johnston, R. E. (2005). Communication by mosaic signals: individual recognition and underlying neural mechanisms. In *Chemical Signals in Vertebrates 10* (pp. 269-282). Springer US.
- Johnston, R. E., & delBarco-Trillo, J. (2009). Communication by chemical signals: behavior, social recognition, hormones and the role of the vomeronasal and olfactory systems. In: *Hormones, brain and behaviour*. Pfaff D. W., Arnold A. P., Etgen A. M., Rubin R.T., Fahrbach S. E. (eds.), Pp. 395-440.
- Johnstone, R. A. (1997). The evolution of animal signals. *Behavioural ecology: an evolutionary approach*, 4, 155-178.
- Johnstone, R. A. (1998). Conspiratorial whispers and conspicuous displays: games of signal detection. *Evolution*, 1554-1563.
- Boursot, P., Auffray, J. C., Britton-Davidian, J., & Bonhomme, F. (1993). The evolution of house mice. *Annual Review of Ecology and Systematics*, 119-152.
- Karlson P., Lüscher M. (1959). Pheromones: a new term for a class of biologically active substances. *Nature* 183:55-56.
- Kimoto, H., Haga, S., Sato, K., & Touhara, K. (2005). Sex-specific peptides from exocrine glands stimulate mouse vomeronasal sensory neurons. *Nature*, 437(7060), 898-901.
- Knopf, J. L., Gallagher, J. F., & Held, W. A. (1983). Differential, multihormonal regulation of the mouse major urinary protein gene family in the liver. *Molecular and cellular biology*, 3(12), 2232-2240.
- Koide, T., Moriwaki, K., Ikeda, K., Niki, H., & Shiroishi, T. (2000). Multi-phenotype behavioral characterization of inbred strains derived from wild stocks of *Mus musculus*. *Mammalian Genome*, 11(8), 664-670.
- Koolhaas, J. M., De Boer, S. F., Coppens, C. M., & Buwalda, B. (2010). Neuroendocrinology of coping styles: towards understanding the biology of individual variation. *Frontiers in neuroendocrinology*, 31(3), 307-321.
- Kraus, C., Heistermann, M., & Kappeler, P. M. (1999). Physiological suppression of sexual function of subordinate males: a subtle form of intrasexual competition among male sifakas (*Propithecus verreauxi*)?. *Physiology & Behavior*, 66(5), 855-861.

- Kuhn, N. J., Woodworth-Gutai, M., Gross, K. W., & Held, W. A. (1984). Subfamilies of the mouse major urinary protein (MUP) multi-gene family: sequence analysis of cDNA clones and differential regulation in the liver. *Nucleic acids research*, 12(15), 6073-6090.
- Landau, H. G. (1951). On dominance relations and the structure of animal societies: I. Effect of inherent characteristics. *The bulletin of mathematical biophysics*, 13(1), 1-19.
- Lardy, S., Allainé, D., & Cohas, A. (2013). Intrasexual competition and female dominance in a singular breeding mammal, the Alpine marmot. *Animal Behaviour*, 86(6), 1155-1163.
- Lazar, J., Rasmussen, L. E. L., Greenwood, D. R., Bang, I. S., & Prestwich, G. D. (2004). Elephant albumin: a multipurpose pheromone shuttle. *Chemistry & biology*, 11(8), 1093-1100.
- Leinders-Zufall, T., Brennan, P., Widmayer, P., Maul-Pavicic, A., Jäger, M., Li, X. H., ... & Boehm, T. (2004). MHC class I peptides as chemosensory signals in the vomeronasal organ. *Science*, 306(5698), 1033-1037.
- Lin, D. Y., Zhang, S. Z., Block, E., & Katz, L. C. (2005). Encoding social signals in the mouse main olfactory bulb. *Nature*, 434(7032), 470-477.
- Lin, H., Yuan, K. M., Zhou, H. Y., Bu, T., Su, H., Liu, S., ... & Ge, R. S. (2014). Time-Course Changes of Steroidogenic Gene Expression and Steroidogenesis of Rat Leydig Cells after Acute Immobilization Stress. *International journal of molecular sciences*, 15(11), 21028-21044.
- Lincoln, G. A. (1972). The role of antlers in the behaviour of red deer. *Journal of experimental zoology*, 182(2), 233-249.
- Lincoln, G. A. (1998). Reproductive seasonality and maturation throughout the complete life-cycle in the mouflon ram (*Ovis musimon*). *Animal reproduction science*, 53(1), 87-105.
- Logan, D. W., Marton, T. F., & Stowers, L. (2008). Species specificity in major urinary proteins by parallel evolution. *PLoS One*, 3(9), e3280.
- Macholán, M., Kryštufek, B., & Vohralík, V. (2003). The location of the *Mus musculus*/*M. domesticus* hybrid zone in the Balkans: clues from morphology. *Acta Theriologica*, 48(2), 177-188.
- Macholán, M., Munclinger, P., Šugerková, M., Dufková, P., Bímová, B., Božíková, E., ... & Piálek, J. (2007). Genetic analysis of autosomal and X-linked markers across a mouse hybrid zone. *Evolution*, 61(4), 746-771.
- Macholán M., S.J.E. Baird, P. Munclinger and J. Piálek, eds. 2012. *Evolution of the House Mouse*. Cambridge Studies in Morphology and Molecules: New Paradigms in Evolutionary Biology. Cambridge University Press, Cambridge.

- Macholán, M. (Ed.). (2012). *Evolution of the house mouse* (No. 3). Cambridge University Press.
- Malo, A. F., Roldan, E. R. S., Garde, J. J., Soler, A. J., Vicente, J., Gortazar, C., & Gomendio, M. (2009). What does testosterone do for red deer males?. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 276(1658), 971-980.
- Marchese, S., Pes, D., Scaloni, A., Carbone, V., & Pelosi, P. (1998). Lipocalins of boar salivary glands binding odours and pheromones. *European journal of biochemistry*, 252(3), 563-568.
- Martinez, E., & Wahli, W. (1991). Characterization of hormone response elements. In *Nuclear Hormone Receptors* (pp. 125-153). Academic Press London.
- McLennan, D. A. (2008). The concept of co-option: why evolution often looks miraculous. *Evolution: Education and Outreach*, 1(3), 247-258.
- Meng, X., Feng, J., Yun, M., Wang, B., & Cody, N. (2011). Relationships between musk extraction, social rank and tail-rubbing in male Alpine musk deer, *Moschus sifanicus*. *Biologia*, 66(5), 928-932.
- Miller, R. A., Dysko, R., Chrisp, C., Seguin, R., Linsalata, L., Buehner, G., ... & Austad, S. (2000). Mouse (*Mus musculus*) stocks derived from tropical islands: new models for genetic analysis of life-history traits. *Journal of Zoology*, 250(1), 95-104.
- Millspaugh, J. J., & Washburn, B. E. (2004). Use of fecal glucocorticoid metabolite measures in conservation biology research: considerations for application and interpretation. *General and comparative endocrinology*, 138(3), 189-199.
- Moberg G.P. (2000). Biological response to stress: implications for animal welfare. In: *The Biology of Animal Stress*, Moberg G. P. & Mench J.A. (eds), CABI Publishing: Oxon/New York, UK/USA, pp. 1-21.
- Mokkonen, M., Koskela, E., Mappes, T., & Mills, S. C. (2012). Sexual antagonism for testosterone maintains multiple mating behaviour. *Journal of Animal Ecology*, 81(1), 277-283.
- Montoya, E. R., Terburg, D., Bos, P. A., & Van Honk, J. (2012). Testosterone, cortisol, and serotonin as key regulators of social aggression: A review and theoretical perspective. *Motivation and emotion*, 36(1), 65-73.
- Morè, L. (2006). Mouse major urinary proteins trigger ovulation via the vomeronasal organ. *Chemical senses*, 31(5), 393-401.
- Mossman, C. A., & Drickamer, L. C. (1996). Odor preferences of female house mice (*Mus domesticus*) in seminatural enclosures. *Journal of Comparative Psychology*, 110(2), 131.

- Möstl E. & Palme R. (2002). Hormones as indicators of stress. *Domestic animal endocrinology*, 23(1), 67-74
- Mucignat-Caretta, C., Redaelli, M., Orsetti, A., Perriat-Sanguinet, M., Zagotto, G., & Ganem, G. (2010). Urinary volatile molecules vary in males of the 2 European subspecies of the house mouse and their hybrids. *Chemical senses*, 35(8), 647-654.
- Mugford, R. A., & Nowell, N. W. (1970). The aggression of male mice against androgenized females. *Psychonomic Science*, 20(3), 191-192.
- Mugford, R. A., & Nowell, N. W. (1971). The preputial glands as a source of aggression-promoting odors in mice. *Physiology & behavior*, 6(3), 247-249.
- Muller-Schwarze, D. (2006). *Chemical ecology of vertebrates*. Cambridge University Press.
- Munclinger, P., & Frynta, D. (2000). Social interactions within and between two distant populations of house mouse. *FOLIA ZOOLOGICA-PRAHA*-, 49(1), 1-6.
- Nelson, A. C., Cauceglia, J. W., Merkley, S. D., Youngson, N. A., Oler, A. J., Nelson, R. J., ... & Potts, W. K. (2013). Reintroducing domesticated wild mice to sociality induces adaptive transgenerational effects on MUP expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(49), 19848-19853.
- Nelson, A. C., Cunningham, C. B., Ruff, J. S., & Potts, W. K. (2015). Protein pheromone expression levels predict and respond to the formation of social dominance networks. *Journal of evolutionary biology*.
- Nevison, C. M., Armstrong, S., Beynon, R. J., Humphries, R. E., & Hurst, J. L. (2003). The ownership signature in mouse scent marks is involatile. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 270(1527), 1957-1963.
- Nie, Y. G., Zhang, Z. J., Swaisgood, R. R., & Wei, F. W. (2012). Effects of season and social interaction on fecal testosterone metabolites in wild male giant pandas: implications for energetics and mating strategies. *European journal of wildlife research*, 58(1), 235-241.
- Noaín, D., Pérez-Millán, M. I., Bello, E. P., Luque, G. M., Cordero, R. C., Gelman, D. M., ... & Rubinstein, M. (2013). Central dopamine D2 receptors regulate growth-hormone-dependent body growth and pheromone signaling to conspecific males. *The Journal of Neuroscience*, 33(13), 5834-5842.
- Norris, D. O. (2007). *Vertebrate Endocrinology*, fourth edition, Elsevier Academic Press, USA.
- Novotny, M., Schwende, F. J., Wiesler, D., Jorgenson, J. W., & Carmack, M. (1984). Identification of a testosterone-dependent unique volatile constituent of male mouse urine: 7-exo-ethyl-5-methyl-6, 8-dioxabicyclo [3.2. 1]-3-octene. *Experientia*, 40(2), 217-219.

- Novotny M.V., Harvey S., Jemiolo B. (1990). Chemistry of male dominance. *Experientia*, 46:109-113.
- Novotny, M. V., & Wiesler, D. (1999). Positive identification of the puberty-accelerating pheromone of the house mouse: the volatile ligands associating with the major urinary protein. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 266(1432), 2017-2022.
- Novotny M.V. (2003): Pheromones, binding proteins and receptor responses in rodents. *Biochem. Society Trans.* 31:117-122.
- Palme, R. (2012). Monitoring stress hormone metabolites as a useful, non-invasive tool for welfare assessment in farm animals. *Animal Welfare-The UFAW Journal*, 21(3), 331.
- Palme, R., Rettenbacher, S., Touma, C., El-Bahr, S. M., & Möstl, E. (2005). Stress hormones in mammals and birds: comparative aspects regarding metabolism, excretion, and noninvasive measurement in fecal samples. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1040(1), 162-171.
- Papes, F., Logan, D. W., & Stowers, L. (2010). The vomeronasal organ mediates interspecies defensive behaviors through detection of protein pheromone homologs. *Cell*, 141(4), 692-703.
- Payseur, B. A., Krenz, J. G., & Nachman, M. W. (2004). Differential patterns of introgression across the X chromosome in a hybrid zone between two species of house mice. *Evolution*, 58(9), 2064-2078.
- Petrak, J., Myslivcova, D., Halada, P., Cmejla, R., Cmejlova, J., Vyoral, D., & Vulpe, C. D. (2007). Iron-independent specific protein expression pattern in the liver of HFE-deficient mice. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(5), 1006-1015.
- Phoenix, C. H., Goy, R. W., & Young, W. C. (1967). Sexual behavior: General aspects. *Neuroendocrinology*, 2, 163-196.
- Piálek, J., Vyskočilová, M., Bímová, B., Havelková, D., Piálková, J., Dufková, P., ... & Forejt, J. (2008). Development of unique house mouse resources suitable for evolutionary studies of speciation. *Journal of Heredity*, 99(1), 34-44.
- Poddar-Sarkar, M. (1996). The fixative lipid of tiger pheromone. *Journal of lipid mediators and cell signalling*, 15(1), 89-101.
- Popova, N. K., & Naumenko, E. V. (1972). Dominance relations and the pituitary-adrenal system in rats. *Animal behaviour*, 20(1), 108-111.

- Preston, B. T., Stevenson, I. R., Lincoln, G. A., Monfort, S. L., Pilkington, J. G., & Wilson, K. (2012). Testes size, testosterone production and reproductive behaviour in a natural mammalian mating system. *Journal of Animal Ecology*, 81(1), 296-305.
- Primus, R. J., & Kellogg, C. K. (1990). Gonadal hormones during puberty organize environment-related social interaction in the male rat. *Hormones and behavior*, 24(3), 311-323.
- Rajkumar, R., Ilayaraja, R., Mucignat, C., Cavaggioni, A., & Archunan, G. (2009). Identification of 2u-globulin and bound volatiles in the Indian common house rat (*Rattus rattus*).
- Randall, D., Burggren, W. W., French, K., & Eckert, R. (2002). *Eckert animal physiology*. Macmillan.
- Rastogi, S. C. (2007). *Essentials of animal physiology*. New Age International.
- Raufaste, N., Orth, A., Belkhir, K., Senet, D., Smadja, C., Baird, S. J., ... & Boursot, P. (2005). Inferences of selection and migration in the Danish house mouse hybrid zone. *Biological Journal of the Linnean Society*, 84(3), 593-616.
- Regnier, F. E., & Goodwin, M. (1977). On the chemical and environmental modulation of pheromone release from vertebrate scent marks. In *Chemical signals in vertebrates* (pp. 115-133). Springer US.
- Reimer, J. D., & Petras, M. L. (1967). Breeding structure of the house mouse, *Mus musculus*, in a population cage. *Journal of Mammalogy*, 48(1), 88-99.
- Rich, T. J., & Hurst, J. L. (1999). The competing countermarks hypothesis: reliable assessment of competitive ability by potential mates. *Animal Behaviour*, 58(5), 1027-1037.
- Roberts, S. A., Simpson, D. M., Armstrong, S. D., Davidson, A. J., Robertson, D. H., McLean, L., ... & Hurst, J. L. (2010). Darcin: a male pheromone that stimulates female memory and sexual attraction to an individual male's odour. *BMC biology*, 8(1), 75.
- Roberts, S. C., & Gosling, L. M. (2003). Genetic similarity and quality interact in mate choice decisions by female mice. *Nature genetics*, 35(1), 103-106.
- Robertson, D., Hurst, J., Hubbard, S., Gaskell, S. J., & Beynon, R. (1998). Ligands of urinary lipocalins from the mouse: uptake of environmentally derived chemicals. *Journal of chemical ecology*, 24(7), 1127-1140.
- Roy, A. K., & Neuhaus, O. W. (1966). Proof of the hepatic synthesis of a sex-dependent protein in the rat. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 127(1), 82-87.
- Rümke, P., Thung P (1964). Immunological studies on the sex-dependent prealbumin in mouse urine and on its occurrence in the serum. *Acta endocrinologica*, 47(1), 156-164.

- Rusu, A. S., & Krackow, S. (2005). Agonistic onset marks emotional changes and dispersal propensity in wild house mouse males (*Mus domesticus*). *Journal of Comparative Psychology*, 119(1), 58.
- Rusu, A. S., Krackow, S., Jedelsky, P. L., Stopka, P., & König, B. (2008). A qualitative investigation of major urinary proteins in relation to the onset of aggressive behavior and dispersive motivation in male wild house mice (*Mus musculus domesticus*). *Journal of Ethology*, 26(1), 127-135.
- Sage, R. D. (1981). Wild mice. In: *The mouse in biomedical research*, vol. 1, Foster H. L., Small C. M., Fox J. G. (eds). Academic Press, New York, 39-90.
- Sage, R. D., Atchley, W. R., & Capanna, E. (1993). House mice as models in systematic biology. *Systematic Biology*, 42(4), 523-561.
- Salcedo, T., Geraldès, A., & Nachman, M. W. (2007). Nucleotide variation in wild and inbred mice. *Genetics*, 177(4), 2277-2291.
- Sapolsky, R. M. (2005). The influence of social hierarchy on primate health. *Science*, 308(5722), 648-652.
- Sapolsky, R. M., Romero, L. M., & Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions 1. *Endocrine reviews*, 21(1), 55-89.
- Selander, R. K. (1970). Behavior and genetic variation in natural populations. *American Zoologist*, 10(1), 53-66.
- Sharpe, R. M. (1986). 10 Paracrine control of the testis. *Clinics in endocrinology and metabolism*, 15(1), 185-207.
- Sheffield-Moore, M., & Urban, R. J. (2004). An overview of the endocrinology of skeletal muscle. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 15(3), 110-115.
- Shepherd, G. M. (2006). Behaviour: smells, brains and hormones. *Nature*, 439(7073), 149-151.
- Sherborne, A. L., Thom, M. D., Paterson, S., Jury, F., Ollier, W. E., Stockley, P., ... & Hurst, J. L. (2007). The genetic basis of inbreeding avoidance in house mice. *Current Biology*, 17(23), 2061-2066.
- Schoof, V. A., & Jack, K. M. (2013). The Association of Intergroup Encounters, Dominance Status, and Fecal Androgen and Glucocorticoid Profiles in Wild Male White-Faced Capuchins (*Cebus capucinus*). *American journal of primatology*, 75(2), 107-115.

- Schwende, F. J., Wiesler, D., Jorgenson, J. W., Carmack, M., & Novotny, M. (1986). Urinary volatile constituents of the house mouse, *Mus musculus*, and their endocrine dependency. *Journal of chemical ecology*, 12(1), 277-296.
- Silver, L. M. (1995). *Mouse genetics: concepts and applications*. Oxford University Press.
- Singleton, G. R. (1983). The Social and Genetic Structure of a Natural Colony of House Mice, *Mus musculus*, at Healesville Wildlife Sanctuary. *Australian journal of Zoology*, 31(2), 155-166.
- Singleton, G. R., & Hay, D. A. (1983). The effect of social organization on reproductive success and gene flow in colonies of wild house mice, *Mus musculus*. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 12(1), 49-56.
- Smadja, C., & Ganem, G. (2002). Subspecies recognition in the house mouse: a study of two populations from the border of a hybrid zone. *Behavioral Ecology*, 13(3), 312-320.
- Smadja, C., Catalan, J., & Ganem, G. (2004). Strong premating divergence in a unimodal hybrid zone between two subspecies of the house mouse. *Journal of evolutionary biology*, 17(1), 165-176.
- Smadja, C., & Ganem, G. (2005). Asymmetrical reproductive character displacement in the house mouse. *Journal of evolutionary biology*, 18(6), 1485-1493.
- Spehr, M., Kelliher, K. R., Li, X. H., Boehm, T., Leinders-Zufall, T., & Zufall, F. (2006). Essential role of the main olfactory system in social recognition of major histocompatibility complex peptide ligands. *The Journal of neuroscience*, 26(7), 1961-1970.
- Squires, E. J. (2003). *Applied animal endocrinology*. CABI.
- Starling, E. H. (1914). Discussion on the therapeutic value of hormones. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 7(Ther Pharmacol Sect), 29.
- Steinberger, E., & Duckett, G. E. (1967). Hormonal control of spermatogenesis. *Journal of Reproduction and Fertility*, (Suppl 2), 75-87.
- Stopka, P., Janotová, K., & Heyrovsky, D. (2007). The advertisement role of major urinary proteins in mice. *Physiology & behavior*, 91(5), 667-670.
- Stopková, R., Hladovcová, D., Kokavec, J., Vyoral, D., & Stopka, P. (2009). Multiple roles of secretory lipocalins (MUP, OBP) in mice. *Folia Zoologica*, 58, 29.
- Stopková, R., Stopka, P., Janotová, K., & Jedelský, P. L. (2007). Species-specific expression of major urinary proteins in the house mice (*Mus musculus musculus* and *Mus musculus domesticus*). *Journal of chemical ecology*, 33(4), 861-869.

- Terburg, D., Morgan, B., & van Honk, J. (2009). The testosterone–cortisol ratio: A hormonal marker for proneness to social aggression. *International journal of law and psychiatry*, 32(4), 216-223.
- Thom, M. D., & Hurst, J. L. (2004). Individual recognition by scent. In *Annales Zoologici Fennici* (pp. 765-787). Finnish Zoological and Botanical Publishing Board.
- Thom, M. D., Stockley, P., Jury, F., Ollier, W. E., Beynon, R. J., & Hurst, J. L. (2008). The direct assessment of genetic heterozygosity through scent in the mouse. *Current Biology*, 18(8), 619-623.
- Thompson, W. L. (1960). Agonistic behavior in the House Finch. Part II: factors in aggressiveness and sociality. *Condor*, 378-402.
- Thuesen, P. (1977). A comparison of the agonistic behaviour of *Mus musculus musculus* L. and *Mus musculus domesticus* Ratty (Mammalia, Rodentia). *Vidensk. Meddr. dansk. naturh. Foren*, 140, 117-128.
- Thung, P. J. (1956). Proteinuria in mice and its relevance to comparative gerontology. *Experientia*, (Suppl 4), 195.
- Tilbrook, A. J., Turner, A. I., & Clarke, I. J. (2000). Effects of stress on reproduction in non-rodent mammals: the role of glucocorticoids and sex differences. *Reviews of reproduction*, 5(2), 105-113.
- Tilbrook, A. J., Turner, A. I., & Clarke, I. J. (2002). Stress and reproduction: central mechanisms and sex differences in non-rodent species. *Stress*, 5(2), 83-100.
- Tobe, R., Mihara, H., Kurihara, T., & Esaki, N. (2009). Identification of proteins interacting with selenocysteine lyase. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 73(5), 1230-1232.
- Vandenbergh, J. G., & Zielinski, W. J. (1994). Spatial distribution of testosterone-treated male and female mice in the field. *Polish Ecological Studies*, 20(3-4), 471-479.
- Vanderwerf, E. A. (2008). Sources of variation in survival, recruitment, and natal dispersal of the Hawai'i Elepaio. *The Condor*, 110(2), 241-250.
- Veiberg, V., Loe, L. E., Mysterud, A., Langvatn, R., & Stenseth, N. C. (2004). Social rank, feeding and winter weight loss in red deer: any evidence of interference competition?. *Oecologia*, 138(1), 135-142.
- Viau, V. (2002). Functional cross-talk between the hypothalamic-pituitary-gonadal and-adrenal axes. *Journal of neuroendocrinology*, 14(6), 506-513.
- Volman, I., Toni, I., Verhagen, L., & Roelofs, K. (2011). Endogenous testosterone modulates prefrontal–amygdala connectivity during social emotional behavior. *Cerebral Cortex*, bhr001.

- Wade, G. N. (1976). Sex hormones, regulatory behaviors, and body weight. In *Advances in the Study of Behavior* (Vol. 6, pp. 201-279). Academic Press New York.
- Wade, C. M., Kulbokas, E. J., Kirby, A. W., Zody, M. C., Mullikin, J. C., Lander, E. S., ... & Daly, M. J. (2002). The mosaic structure of variation in the laboratory mouse genome. *Nature*, 420(6915), 574-578.
- Wahli, W., & Martinez, E. (1991). Superfamily of steroid nuclear receptors: positive and negative regulators of gene expression. *The FASEB Journal*, 5(9), 2243-2249.
- Wicks, L. F. (1941). Sex and Proteinuria of Mice. *Experimental Biology and Medicine*, 48(2), 395-400.
- Wilson E.O., Bossert W.H. (1963). Chemical communication among animals. *Recent Progress in Hormone Research* 19: 673-710.
- Wilson, E. O. (1980). *Sociobiology*. Abridged Edition. The Belknap Press of Harvard University Press, Cambridge, MA.
- Wingfield, J. C., Ball, G. F., Dufty, A. M., Hegner, R. E., & Ramenofsky, M. (1987). Testosterone and aggression in birds. *American Scientist*, 602-608.
- Wingfield, J. C., Hegner, R. E., Dufty Jr, A. M., & Ball, G. F. (1990). The "challenge hypothesis": theoretical implications for patterns of testosterone secretion, mating systems, and breeding strategies. *American Naturalist*, 829-846.
- Wyatt, T. D. (2003). *Pheromones and animal behaviour: communication by smell and taste*. Cambridge University Press.
- Wyatt T.D. (2005). Pheromones:convergence and contrasts in insects and vertebrates. In: *Chemical Signal in Vertebrates* 10, Mason R.T., LeMaster M.P., Müller-Schwarze D.(eds.) Springer, New York. Pp. 7-19.
- Yamazaki, K., Beauchamp, G. K., Curran, M., Bard, J., & Boyse, E. A. (2000). Parent–progeny recognition as a function of MHC odortype identity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(19), 10500-10502.
- Yang, H., Wang, J. R., Didion, J. P., Buus, R. J., Bell, T. A., Welsh, C. E., ... & de Villena, F. P. M. (2011). Subspecific origin and haplotype diversity in the laboratory mouse. *Nature genetics*, 43(7), 648-655.
- Zahavi, A. (1975). Mate selection—a selection for a handicap. *Journal of theoretical Biology*, 53(1), 205-214.
- Zahavi, A. (1977). The cost of honesty: further remarks on the handicap principle. *Journal of theoretical Biology*, 67(3), 603-605.

Zahavi A. and Zahavi A. (1997): The Handicap Principle. A Missing Piece of Darwin's Puzzle. Oxford University Press, Oxford.

Zhou, Y., Jiang, L., & Rui, L. (2009). Identification of MUP1 as a regulator for glucose and lipid metabolism in mice. *Journal of Biological Chemistry*, 284(17), 11152-11159.

Zielinski, W. J., & Vandenbergh, J. G. (1993). Testosterone and competitive ability in male house mice, *Mus musculus*: laboratory and field studies. *Animal Behaviour*, 45(5), 873-891.